ACADEMIE DE LYON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON I

1980 - N° 461

U.E.R. FACULTE DE MEDECINE ALEXIS CARREL

THESE

DE DOCTORAT EN MEDECINE

F. Vanet

ACADEMIE DE LYON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON I

-=-=-=

U.E.R. FACULTE DE MEDECINE ALEXIS CARREL

T H E S E

DE DOCTORAT EN MEDECINE

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

U N I V E R S I T E C L A U D E B E R N A R D - L Y O N I

ANNÈE 1980 N° 461

TITRE DE LA THESE : La chirurgie d'urgence chez les malades en neutropénie et thrombopénie profondes : agranulocytose aigüe et traitement des leucémies aigües. (à propos de 15 observations).

THESE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON I

U.E.R. Faculté de Médecine Alexis Carrel

et soutenue publiquement le 24.11.1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Monsieur VANET Francis
Né le 20 Avril 1949
à BOURG en BRESSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur M. DUFAY

Deuxième Vice-Président : M. J. C. DUPLAN

Troisième Vice-Président : Mlle A. ECHALLON

Secrétaire Général : M. J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

ET LEUR DIRECTEUR

ALEXIS CARREL - Professeur R. MORNEX

GRANGE BLANCHE - Professeur ZECH P.

LYON NORD - Docteur MINAIRE Y. (Maître de Conférences Agrégé)

SUD OUEST - Professeur NORMAND J.

======

BIOLOGIE HUMAINE - Docteur REVILLARD J. P. (Maître de Conférences Agrégé)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Professeur MORGON A.

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Professeur BIZOLLON C. A.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Professeur PARRET J.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. MILLON A.

MATHEMATIQUES - Professeur PICARD P.

PHYSIQUE - Professeur DELMAU J.

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Madame VARAGNAT A. Maître Assistante

SCIENCES DE LA NATURE - Professeur LEMOIGNE Y.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Mlle le Professeur WORBE Jeanne-Françoise

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 1 - Professeur VILLE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 2 - Professeur GALLET Directeur ENSAM

OBSERVATOIRE - M. MONNET Guy - Astronome Adjoint

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Professeur GUSAKOW M.

U. E. R. DE MECANIQUE - Professeur COMTE-BELLOT Geneviève

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

DE LA FACULTE ALEXIS CARREL

1er Cycle :

ANATOMIE : Monsieur le Professeur Alain BOUCHET

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE-BIOLOGIE :
Monsieur le Professeur Christian GIROD

CHIMIE-BIOCHIMIE-STRUCTURALE : Monsieur le Docteur Claude NOFRE
Maître de Conférences Agrégé

BIOCHIMIE MEDICALE : Monsieur le Professeur Jean-André BERTRAND

MATHEMATIQUES-STATISTIQUES : Monsieur le Professeur Jean SITE

PHYSIOLOGIE : Monsieur le Professeur Michel PELLET
Monsieur le Docteur Michel SCHMITT, Maître de Conférences Agrégé

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE : Monsieur le Professeur Michel BERGER

PSYCHOLOGIE MEDICALE : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT

SCIENCES SOCIALES ET ECONOMIE MEDICALE :
Monsieur le Professeur Louis ROCHE

2ème Cycle :

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : Monsieur le Professeur Michel TOMMASI
Monsieur le Docteur Robert LOIRE, Maître de Conférences Agrégé

BACTERIOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean FLEURETTE

CANCEROLOGIE : Madame le Docteur CHEIX

CARDIOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELAHAYE
Monsieur le Docteur Jacques BEAUNE, Maître de Conférences Agrégé

CHIRURGIE CARDIAQUE : Monsieur le Docteur Gérard CHAMPSAUR
Maître de Conférences Agrégé

CHIRURGIE DIGESTIVE : Monsieur le Professeur Paul MAILLET

CHIRURGIE INFANTILE : Monsieur le Docteur Maurice DAUDET,
Maître de Conférences Agrégé

CHIRURGIE OSSEUSE-ORTHOPEDIQUE :
Monsieur le Professeur Georges de MOURGUES
Monsieur le Professeur Jean-Jacques COMTET

CHIRURGIE VASCULAIRE : Monsieur le Professeur Jacques DESCOTES

...

DERMATOLOGIE : Monsieur le Docteur PERROT Maître de Conférences Agrégé

ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION : Monsieur le Docteur François BERTHEZENE
Maître de Conférences Agrégé

GASTRO-ENTEROLOGIE : Monsieur le Docteur Louis DESCOS
Maître de Conférences Agrégé

GENETIQUE GENERALE : Monsieur le Professeur Michel HERMIER

GYNECOLOGIE : Monsieur le Professeur Yves ROCHET

Monsieur le Docteur Alain BREMOND, Maître de Conférences Agrégé

HEMATOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean-Jacques VIALA

HEMOBIOLOGIE : Monsieur le Docteur DECHAVANNE Maître de Conférences Agrégé

HYGIENE : Monsieur le Docteur Jean-Claude MONIER Maître de Conférences Agrégé

MALADIES INFECTIEUSES : Monsieur Maurice GIROUD
Professeur Agrégé du Val de Grâce

MEDECINE EXPERIMENTALE : Monsieur le Professeur René MORNEX

MEDECINE LEGALE : Monsieur le Professeur Louis ROCHE

MEDECINE DU TRAVAIL : Monsieur le Professeur Jacques BOURRET

NEPHROLOGIE : Monsieur le Professeur Bernard FRANCOIS

NEURO-CHIRURGIE : Monsieur le Docteur Georges FISCHER
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Robert DERUTY, Maître de Conférences Agrégé

NEUROLOGIE : Monsieur le Professeur Michel DEVIC
Monsieur le Docteur Paul TROUILLAS, Maître de Conférences Agrégé

OBSTETRIQUE : Monsieur le Professeur René GARMIER

OPHTALMOLOGIE : Monsieur le Professeur Maurice PAUPERT-RAVAULT

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE : Monsieur le Professeur Henri MARTIN

PARASITOLOGIE : Mademoiselle le Docteur Madeleine MOJON
Maître de Conférences Agrégé

PEDIATRIE : Monsieur le Professeur René FRANCOIS
Monsieur le Docteur Louis DAVID, Maître de Conférences Agrégé

PHARMACOLOGIE : Monsieur le Docteur Jean-Claude EVREUX
Maître de Conférences Agrégé

PNEUMO-PHTISIOLOGIE : Monsieur le Professeur Roger TOURAINE
Monsieur le Docteur Jean-Pierre BERNARD Maître de Conférences Ag.

PSYCHOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT
Monsieur le Docteur Michel MARIE-CARDINE Maitre de Conférences A

RADIOLOGIE : Monsieur le Professeur Edouard PINET
Monsieur le Docteur Pierre BUFFARD, Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Louis CHOLLAT, Maître de Conférences Agrégé

RHUMATOLOGIE : Monsieur le Professeur Pierre MEUNIER

...

SEMEIOLOGIE CHIRURGICALE : Monsieur le Professeur Jacques VIGNAL

SEMEIOLOGIE MEDICALE : Monsieur le Docteur Jacques ORGIAZZI
Maître de Conférences Agrégé

STOMATOLOGIE : Monsieur le Professeur Pierre DUMAS

THERAPEUTIQUE, REEDUCATION ET READAPTATION FONCTIONNELLE :
Monsieur le Docteur Michel EYSSETTE, Maître de Conférences Agrégé

TRAUMATOLOGIE CHIRURGIE GENERALE : Monsieur le Docteur Georges SPAY
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Etienne TISSOT, Maître de Conférences Agrégé

URGENCE-REANIMATION : Monsieur le Professeur Raymond DELEUZE
Madame le Docteur Suzanne ESTANOVE, Maître de Conférences Agrégé

UROLOGIE : Monsieur le Docteur Paul PERRIN, Maître de Conférences Agrégé

==========

LA CHIRURGIE D'URGENCE

CHEZ LES

MALADES EN NEUTROPENIE ET THROMBOPENIE PROFONDES :

AGRANULOCYTOSE AIGUE ET TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES

(à propos de 15 observations)

A NOS MAITRES ET JUGES :

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J.J. VIALA

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur J. VIGNAL

Monsieur le Professeur Agrégé P. BOULETREAU

Monsieur le Professeur Agrégé J. ORGIAZZI.

NOUS REMERCIONS :

Le Docteur M. DAUBRICOURT

Le Docteur J.P. GUASTALLA

Le Docteur J.P. TREMISI

Le Docteur H. VU-VAN

pour l'aide qu'ils nous ont apportée au cours de ce travail.

Dans ce travail, après un rappel des principales complications observées lors des neutropénies et des thrombopénies profondes —dans le cadre des agranulocytoses aigües et des traitements des leucoces aigües— permettant de situer la place occupée par les affections chirurgicales, nous rapportons 15 observations de malades opérés pour une complication survenue au cours de cette période critique.

Nous évoquerons ensuite les difficultés diagnostiques du "ventre chirurgical" chez ces patients, avant de citer les principales affections viscérales décrites, et qui réclament une décision opératoire, puis d'évoquer la pathologie médicale trompeuse responsable d'un tableau "pseudo-chirurgical".

Nous discuterons enfin les résultats obtenus après traitement radical, de manière globale et plus analytique, en les comparant chaque fois qu'il est possible avec ceux rapportés par les autres auteurs.

- § -

L A L E U C O P E N I E est une "zône" approximativement comprise entre 3.500 et 5.000 globules blancs (G.B.) par microlitre ; lorsqu'elle s'accompagne d'une neutropénie celle-ci est alors absolue qui conditionne le pronostic septique de l'affection, les polynucléaires neutrophiles (P.N.) étant agents de lutte anti-infectieuse.

L A T H R O M B O P E N I E se définit par un nombre de plaquettes circulantes abaissé au-dessous de 150.000 éléments par microlitre ; sa profondeur conditionne le pronostic hémorragique de l'affection.

1. - ETIOLOGIE DES NEUTROPENIES ET DES THROMBOPENIES PROFONDES

Elles s'inscrivent dans le cadre des neutropénies et des thrombopénies contemporaines d'une affection hématologique sous jacente :

11 - Aplasies et hypoplasies médullaires - leucoses aigües, agranulocytoses aigües

111 - Les aplasies et hypoplasies médullaires qui associent : anémie, leuconeutropénie et thrombopénie répondent le plus souvent à une cause toxique (BENZOL - CHLORAMPHENICOL - HYDANTOÏNE - PHENYLBUTAZONE...)

112 - Les leucoses aigües (L.A.)

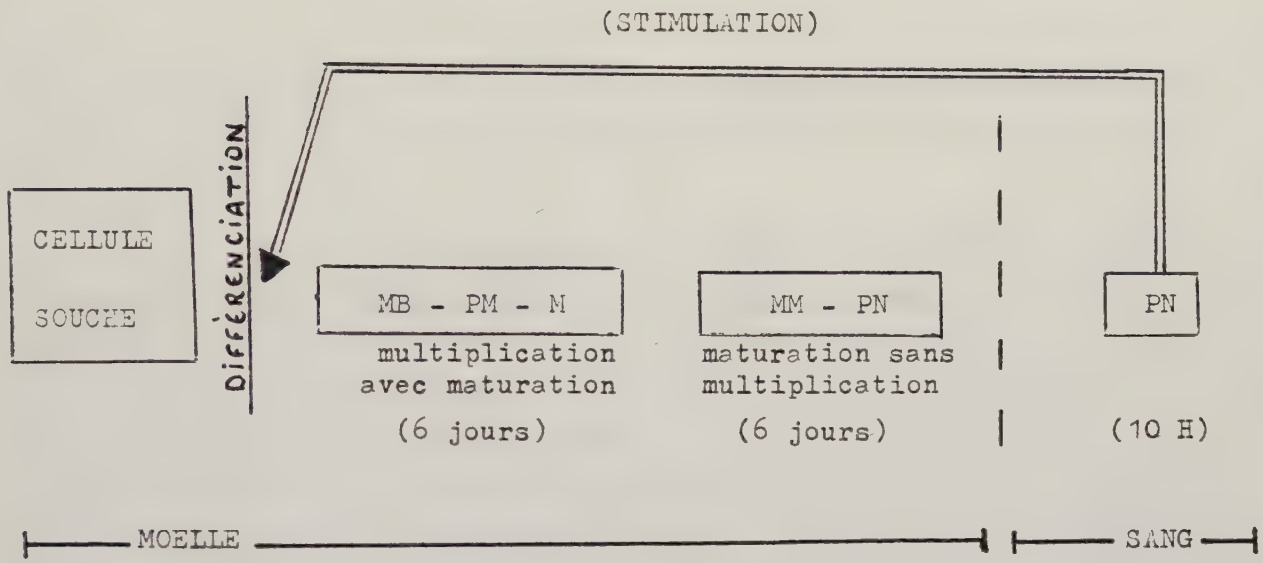
50 % des L.A. sont leuconeutropéniques au moment où le diagnostic de l'hémopathie est fait (avec souvent une anémie et une thrombopénie associées). Toutes le deviennent sous l'effet cytotoxique du traitement antimitotique mis en route pour rechercher la rémission complète.

113 - Les agranulocytoses aigües représentent la troisième cause hématologique de neutropénie (et de thrombopénie plus rarement) profonde.
Le type en est l'agranulocytose aigüe observée avec le PYRAMIDON par mécanisme immuno-allergique.

Les complications de la neutropénie profonde sont univoques, septiques, et fréquentes. Elles se produisent pendant cette phase critique dont l'évolution et la durée sont importantes à considérer.

12 - Cinétique granulocytaire (45)

121 - La granulocytopoïese normale



(MB : myéloblastes - PM : promyélocytes - M : myélocytes - MM : métamyélocytes - PN : polynucléaires neutrophiles).

- Les cellules souches ($C.F.U_S$) ont un potentiel d'évolution vers les 3 liquées sanguines : érythrocytaire - granulocytaire et plaquettaire. La méthode à la Thymidine tritiée (3) permet de déduire que la majorité des cellules souches ($C.F.U_S$) sont au repos, c'est-à-dire en phase G_o du cycle mitotique, qui est la phase peu sensible aux antimitotiques usuels (IO).

- Sous l'influence d'un stimulus, la cellule s'engage dans la voie de la différenciation ($C.F.U_C$ ou $C.F.U_{G.M}$) qui conduit au passage dans le sang de P.N. matures, en un délai à peu près constant de 12 jours, et après un nombre de mitoses survenant dans les 5 ou 6 premiers jours suivant la différenciation. A ce stade, aucune cellule n'est au repos ; la toxicité des antimitotiques s'y fait sentir à plein. La phase de

maturation sans multiplication peut être réduite de 6 jours à un minimum de 2 jours, sous l'action d'un facteur induisant la leucocytose (L.I.F.).

- Dans le sang, les P.N. ont une durée de vie brève : (46) de 10 heures (ATHENS) à 26 heures (NAJEAN) suivant les auteurs, appréciée sur le temps de demi-disparition (T½) de P.N. marqués.

122 - Dans l'agranulocytose aigüe, type SCHULTZ, comme on l'observe avec le PYRAMIDON, le mécanisme est immuno-allergique, la sensibilisation préalable. Il y a une disparition immédiate (en 2 - 3 heures) des P.N. circulants. Le conflit concerne également les éléments granuleux médullaires jusqu'au stade du myéloblaste (les érythroblastes et les mégacaryocytes peuvent être également intéressés, d'où un aspect possible d'aplasie médullaire transitoire ; l'absence de chute du nombre des globules rouges et des plaquettes dans le sang s'expliquant par le respect des cellules adultes circulantes et par leur durée de vie assez longue hors de la moelle). La réparation se fait à partir des cellules souches préservées (en partie au moins) d'où une évolution cyclique et la guérison brutale avant le 12ème jour.

123 - L'action des drogues antimitotiques est au contraire toxique.
La chronologie est ici différente ; la neutropénie n'est jamais immédiate et s'observe généralement vers le 6ème jour suivant l'administration du traitement, car les éléments granuleux en phase de maturation sans multiplication ne sont pas touchés. Les cellules souches, qui, pour la plupart d'entre elles, sont en phase G_o du cycle mitotique, sont en principe respectées ; leur différenciation est sollicitée par la neutropénie qui sera corrigée en 8 jours environ. Si le nombre des cellules souches, ou leurs capacités fonctionnelles ont été réduites par la drogue, la neutropénie se corrigera plus lentement ou prendra un caractère chronique.
Il n'existe malheureusement chez l'homme aucune méthode permettant d'apprécier le capital en cellules souches de l'hématopoïèse et donc de prévoir l'évolution des aplasies thérapeutiques, qui gardent ainsi un

caractère souvent dramatique.

13 - Cinétique des autres éléments sanguins (46)

● Les globules rouges et les plaquettes ne sont pas (ou très peu) concernés par le processus immuno-allergique de l'agranulocytose, ni par l'action toxique des drogues antimitotiques.
Il peut exister un état d'aplasie médullaire transitoire si les érythroblastes et les mégacaryocytes sont touchés par le processus immuno-allergique ; mais, et ceci est également vrai dans le cas d'un arrêt brutal des mitoses médullaires par l'action toxique des antimitotiques, le nombre de globules rouges et de plaquettes dans le sang ne baissera que tardivement :

- en ce qui concerne les plaquettes, essentiellement à cause de leur séjour sanguin d'environ 8 - IO jours, auquel s'ajoute un temps de maturation cellulaire dans la moelle de 5 jours.

- Pour ce qui est des globules rouges, la baisse sera encore plus différée dans le temps en raison de leur séjour sanguin long (3 mois environ) et ne se manifestera que lentement. Toutefois, sur des colorations spéciales, la baisse de la réticulocytose peut se rechercher.

● La neutropénie est donc le premier signe traduisant l'atteinte médullaire toxique ou immuno-allergique ; la cinétique des autres éléments figurés du sang étant moins et plus tardivement perturbée - la surveillance de la chute du nombre des P.N. après chimiothérapie est capitale ; cette chute ouvre généralement le chapitre des complications de cette période transitoire mais critique.

2. - LES COMPLICATIONS DES NEUTROPENIES ET THROMBOPENIES PROFONDES

Le risque infectieux est lié à la neutropénie ; le risque hémorragique à la thrombopénie. Les complications septiques et hémorragiques seront donc les deux accidents les plus fréquents dans l'évolution des agranulocytoses aigües et dans les suites des traitements des L.A. D'autres complications peuvent s'y recontrer, beaucoup plus rarement toutefois.

Hui-Yen CHANG & Coll (14) nous donnent une estimation de la fréquence respective de chaque type de complication, (à propos de 315 adultes, leucémiques traités, décédés et autopsiés) dans le tableau suivant :

CAUSE DU DECES	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
INFECTION SEULE	208	66 %
HEMORRAGIE SEULE	48	15 %
INFECTION & HEMORRAGIE	26	9 %
ATTEINTE D'UN VISCERE	29	9 %
AUTRES CAUSES	4	1 %

21 - Les complications infectieuses

La fréquence et la sévérité des atteintes infectieuses dependent directement de la neutropénie ; le problème septique représente environ 70 % des complications de cette période.

211 - Importance de la profondeur et de la durée de la période neutropénique.

Tous les auteurs sont unanimes pour reconnaitre que le risque septique commencé lorsque le taux de P.N. circulants devient inférieur à 1.500 par microlitre, et qu'il augmente proportionnellement à la diminution de ce nombre. Ce risque est encore majoré lorsque la période de neutropénie se prolonge.

- GURWITH M.J. & Coll. (21) établissent une relation entre les épisodes fébriles observés chez 183 malades neutropéniques hospitalisés, et leur nombre de P.N. circulants :

P.N./MICROLITRE	< 10	10 - 99	100 - 999
DUREE DE LA NEUTROPENIE			
. en jours	77	118	167
. moyenne	8,0	7,0	11,1
EPISODES FEBRILES (> 38°)	69 %	49 %	35 %

- DAO Ch. (15) rapporte qu'au sein d'une population de patients ayant moins de 1.000 P.N. par microlitre, au bout de 3 semaines, 60 % d'entre eux ont présenté une infection caractérisée.

- TOBIAS J. & Coll. (48) dans une série de 254 malades étudient en fonction du nombre de P.N. circulants, le succès du traitement antibiotique et l'évolution de ces malades :

P.N./MICROLITRE	SUCCES DU TRAITEMENT	DECES DES PATIENTS
< 100	45 %	13 %
100 - 499	74 %	5 %
500 - 999	82 %	-
≥ 1.000	72 %	4 %

- BAUTERS J.J. & Coll. (2) insistent sur la gravité de l'infection, en relation avec le nombre de P.N., à propos de 110 épisodes septiques :

P.N./MICROLITE	0 - 199	200 - 499	500 - 1.000
EPISODES INFECTIEUX	49	36	25
REGRESSIFS	81,6 %	83,3 %	96 %
MORTELS	18,4 %	16,7 %	4 %

La profondeur et la durée de la neutropénie sont donc les deux facteurs qui aggravent le risque infectieux et déterminent le pronostic vital, qu'il s'agisse d'agranulocytose, ou de L.A.

212 - Les problèmes particuliers posés par les L.A.

En ce qui concerne les leucoses aigües, il convient d'avoir en mémoire certaines autres données qui rendent le problème plus complexe.

- 50 % des L.A. sont leuconeutrogèniques au moment du diagnostic (8), le traitement d'induction aggravant cette tendance par son action antimitotique.

- La cinétique granulocytaire est ici mal connue, ainsi que le capital en cellules souches et les possibilités de maturation des cellules leucémiques ; la neutropénie thérapeutique conserve ainsi souvent un caractère à la fois imprévisible (tant en durée, qu'en profondeur) et souvent dramatique.

- Les drogues antimitotiques créent, outre le déficit temporaire en cellules granuleuses, un état de fragilité immunitaire (28) et une ouverture de barrages anatomiques permettant le passage de germes dans les milieux internes qui sont une conséquence supplémentaire de leurs effets cytotoxiques. L'infection fréquente par des germes inhabituels (13) viraux, mycosiques et parasitaires, avec leur grande sévérité d'évolution et leur thérapeutique parfois difficile, est aussi la rançon de cet état de faillite immunitaire qui permet la prolifération d'agents infectieux ordinairement saprophytes, ce qui peut être également favorisé par l'usage des antibiotiques.

- Les leucoblastes circulants n'ont aucun rôle dans la lutte anti-infectieuse, et participent plutôt à l'affaiblissement immunitaire du malade :

TOBIAS J.S. & Coll. (48) notent à ce propos que le nombre de leucoblastes circulants est significativement plus bas chez les malades en apyrexie ($15,9 \times 10^3$ par microlite $\pm$ 4,2) au moment de leur hospitalisation, que chez les malades fébriles ($37,7 \times 10^3$ par microlitre $\pm$ 6,9).

• Une anémie et une thrombopénie sont en règle générale associées à la neutropénie dans les L.A. Le nombre des plaquettes circulantes est pour certains un facteur pronostique surajouté en ce qui concerne les complications infectieuses.

Un rapport fait par l'E.O.R.T.C. (17) souligne que dans les septicémies à gram négatif, un compte de plaquettes très bas n'augmente pas le risque septique si le compte de P.N. est lui aussi très bas (< 100 par microlitre) - mais, quand le nombre de P.N. est compris entre 100 et 500 par microlitre, un nombre de plaquettes inférieur à 50.000 par microlitre s'accompagne de 18 % de septicémies à gram négatif ; ce pourcentage tombant à 6 % si le nombre de plaquettes circulantes est supérieur ou égal à 50.000.

213 - Les armes de la prophylaxie anti-infectieuse

Dans environ 3 cas sur 4, c'est le problème septique qui fera le pronostic de la période des complications au cours des neutropénies et thrombopénies profondes. Les mesures de prophylaxie anti-infectieuse, sont les premières mises en oeuvre pour tenter de réduire cette fréquence et cette sévérité du syndrome infectieux, elles reposent sur : (16 - 20 - 28)

• L'isolement dans des environnements à bas microbisme, propres aux unités de soins intensifs hémato-cancérologiques, permettant de diminuer les infections exogènes (chambres à air stérile... utilisation de flux laminaire...).

• La limitation des gestes septiques (sondes, ponctions...).

• Les transfusions de G.B., à titre systématique, notamment chez les malades allant être soumis à une aplasie de brève durée.

• L'hygiène cutanée parfaite...

• La prévention des infections endogènes par l'emploi d'une alimentation stérile... par l'administration, pour certains d'antibiotiques non diffusibles et destinés à stériliser l'intestin (VANCOMYCINE-NYSTATINE -

NEOMYCINE...) , ou pour d'autres de TRIMETHOPRIME - SULFAMETHOXAZOL dans le même but.

- La proscription des antibiotiques, même à faibles doses, pour des infections mineures, afin de ne pas risquer une sélection bactériologique de souches résistantes.

- Les examens bactériologiques répétés pendant la période critique, même en l'absence de syndrome infectieux, qui permettent de suspecter le ou les germes responsables d'une affection systémique ultérieure...

Malgré l'efficacité indiscutable de ces mesures :

> " La réponse apportée est en effet claire, les soins intensifs hématologiques permettent pratiquement de doubler le pourcentage de rémissions obtenues avec un protocole donné dans les L.A.M., ce qui montre bien qu'il se passe une adaptation plus ou moins voulue des "risques" thérapeutiques et des moyens de traitement disponibles... " (20).

L'infection va, dans un certain nombre de cas, venir perturber la période neutropénique.

214 - Expression clinique des complications infectieuses

2141 - La fièvre isolée.

Le maitre symptôme est la fièvre, avec parfois quelques frissons (28). L'examen clinique apporte rarement une orientation étiologique précise : le bilan lésionnel est pauvre le plus souvent. (L'absence de cellules granuleuses empèchant la formation d'un foyer septique caractérisé).
Le problème de la fièvre isolée est donc de pratique courante chez ces malades ; il est habituel de la considérer comme étant d'origine infectieuse car il a été prouvé que dans 90 % des cas, environ, de température survenant dans le contexte d'une neutropénie, une infection est découverte au cours de l'évolution (28). Cependant, à ce stade, c'est moins d'une fois sur deux que l'agent pathogène responsable est découvert ; d'où le recours fréquent à une antibiothérapie aveugle de

couverture assez souvent poursuivie pendant toute la durée de la période neutropénique.

Le tableau suivant est tiré d'un rapport de l'E.O.R.T.C. (17), auquel nous nous sommes déjà référés ; il fait état de 625 épisodes fébriles chez des patients neutropéniques :

CLASSIFICATION DE L'INFECTION	POURCENTAGE
BACTERIOLOGIQUEMENT DOCUMENTEE	
. avec bactériémie	22 %
. sans bactériémie	21 %
CLINIQUEMENT DOCUMENTEE	57 %

2142 - Les septicémies.

Les septicémies représentent le deuxième tableau clinique réalisé par le syndrome infectieux ; sa fréquence est diversement appréciée : de 22 % (17 - 19) à 53 % (21) selon les auteurs, de l'ensemble des complications septiques.
Sa séméiologie est celle d'une infection grave : hyperthermie majeure ou hypothermie plus rarement - frissons - tachycardie - altération de l'état de conscience - oligurie - polypnée... dans les formes les plus graves, l'allure clinique est celle d'un choc toxi-infectieux dont la symptomatologie demeure chez ces malades parfaitement classique. Les hémocultures apportent la certitude diagnostique en permettant d'isoler un ou plusieurs germes ; une antibiothérapie adaptée est mise en route. Cependant, malgré cette meilleure adaptation de la thérapeutique au germe causal, l'évolution est plus péjorative que dans le cas d'une fièvre non documentée bactériologiquement, ou que dans le cas d'une fièvre documentée mais sans bactériémie.

Le même rapport de l'E.O.R.T.C. (17) souligne, à propos de 453 malades neutropéniques infectés, que l'on retrouve 5 % de décès dans la population indemne de bactériémie, contre 21 % dans la population à hémocultures positives.

DREYFUS B. & Coll. (16) sont encore plus pessimistes lorsqu'ils écrivent :

... " parmi nos malades, un sur deux avec une bactériémie à la période aplasique a survécu... ".

2143 - Les foyers localisés.

Des foyers infectieux caractérisés sont fréquemment associés aux septicémies (ou à leur origine) - environ une fois sur deux ; ils représentent le troisième volet de l'infection.

Les foyers pulmonaires sont à la fois les plus fréquents et les plus redoutables. Ils se rencontrent dans 40 à 75 % des hémopathies malignes, ils sont directement responsables de la mort dans 40 à 65 % des cas (13 - 27 - 41).
L'expression clinique est, au moins au début, tout à fait banale : toux, quelques râles...
Les images radiologiques qui peuvent être minimes et discutables dans les formes frustes, réalisent dans les formes graves :

- soit un tableau de pneumopathie localisée (opacités segmentaires ou lobaires, homogènes ou non, excavées ou non) d'assez bonne tolérance fonctionnelle habituellement.
- Soit un tableau de pneumopathie diffuse (opacités micro-nodulaires disséminées, ou parenchymateuses, denses, floues, nécrosantes) dont l'évolution est plus péjorative généralement : la dyspnée apparait, puis l'insuffisance respiratoire avec hypoxémie majeure et hypocapnie.

Les foyers périnéaux sont également assez graves et fréquents : ulcérations anales ou ano-rectales douloureuses, cellulite et ulcération du scrotum ou des grandes lèvres, lésions génitales associées. L'aspect clinique est ici dominé par les problèmes de cicatrisation et la tendance nécrotique extensive.

Les autres foyers localisés quoique eux aussi relativement fréquents, sont généralement d'une gravité moins extrême ; il convient toutefois de noter que le nombre de localisations infectieuses a une valeur pronostique: les malades présentant 3, 4 foyers ou plus survivent rarement.
Leurs aspects cliniques sont bien connus généralement :

- douleurs des oesophagites,
  caractère souvent trompeur des entéro-colites nécrosantes, des appendicites... dans les formes intestinales.

- Fréquence des bacilliuries asymptomatiques dans les formes urinaires.

- Aspect impétiginisé et nécrotique des formes cutanées.

- Stomatites ulcéreuses, lésions péri-buccales, angines ulcéro-nécrotiques... dans les formes O.R.L.

Ce résumé, sous forme d'un tableau, est emprunté à BODEY G.P. & Coll. (6) (à propos de 494 malades leucémiques infectés).

EPISODES INFECTIEUX		AVEC SEPTICEMIE	POURCENTAGE des SEPTICEMIES
SIEGE	Nb de CAS		
PULMONAIRE	573	162	28
CUTANE	160	22	14
URINAIRE	105	18	17
INTESTINAL	53	5	9
ANO-RECTAL	46	12	26
O.R.L.	39	2	5
MENINGE	8	3	-
PELVIEN	7	1	-
OSSEUX/ARTICULAIRE	7	2	-
HEPATIQUE	6	0	-
PERITONEAL	4	0	-
AUTRES	2	0	-

Après avoir évoqué les principaux traits cliniques en fonction du siège, des complications infectieuses observées chez les malades neutropéniques, nous nous proposons de faire de même en ce qui concerne les agents pathogènes, et les problèmes thérapeutiques.

215 - Les germes responsables, l'infection opportuniste.

Dans ce cadre, les faits sont clairs et précis, et la littérature abondante fournit des données statistiques parfaitement concordantes.

Certains points, amplement démontrés, éclairent la pathogénie et expliquent le caractère particulier de l'infection chez nos malades :

- La neutropénie sévère, la L.A. (et a fortiori les deux associées) correspondent à un état de carence immunitaire.

- Le traitement antimitotique aggrave encore ce phénomène par atteinte de l'immunité cellulaire et/ou humorale (diminution de la synthèse des anticorps, et des lymphokines - diminution du chimiotactisme des P.N. - inhibition de la phagocytose - stabilisation des membranes lysosomiales - inhibition de la dégranulation des P.N.) ; de même qu'il perturbe certaines "barrières écologiques" favorisant ainsi le passage de germes dans les milieux internes.

- L'usage d'antibiotiques, à large spectre et à l'aveugle, dans au moins 50 % des syndromes infectieux, entraine une disparition des souches sensibles tandis qu'il sélectionne certaines souches résistantes qui deviennent alors potentiellement pathogènes.

Sur ce terrain , on se trouvera en présence d'infections dues à des micro-organismes dits "opportunistes" et dont le caractère pathogène était jadis insoupçonné, et ceci finalement quel que soit le siège de l'infection (2 - 6 - 13 - 15 - 16 - 17 - 21 - 28 - 34 - 36 - 48).

2151 - Les infections bactériennes sont les plus courantes.

Les germes gram négatif du groupe des entero-bactéries sont le plus souvent en cause ; ce sont les hôtes habituels du tube digestif ce qui suggère bien une origine endogène de l'infection. Il s'agit par ordre de fréquence décroissante de colibacilles, de klebsiella, de pyocyaniques, de serratia...

Les germes gram positif, staphylocoques, streptocoques, entérocoques... se rencontrent moins souvent.

Les germes anaérobies, perfringens, bactéroïdès fragilis, clostridium... sont encore plus rarement en cause.

Les septicémies pluri-bactériennes, rares chez les sujets non neutropéniques, peuvent s'observer chez nos malades.

Hui-Yen CHANG & Coll. (14), dressent un tableau des infections bactériennes retrouvées dans une série de 149 malades, et corellées au pronostic de l'affection :

GERMES RESPONSABLES D'UNE SEPTICEMIE MORTELLE

TYPE	NOMBRE DE CAS		POURCENTAGE DE DECES
GRAM NEGATIF SEULS			
E. COLI	28		
KLEBSIELLA	28		
P. AERUGINOSA	27		
SERRATIA	13	111	75 %
ENTEROBACTERS	7		
AUTRES GERMES	8		
GRAM POSITIF SEULS			
STAPH. DORE	3		
AUTRES GERMES	2	5	3 %
MULTIPLES GERMES		33	22 %

Nous ferons ici deux remarques :

- La première est d'ordre bactériologique : parmi les bactéries fréquemment isolées figure le pseudomonas aeruginosa ; ce bacille ne fait pas partie de la flore habituelle du tube digestif humain, ce qui suggère une contamination exogène (28)

- La seconde est d'ordre clinique : les septicémies à germes gram négatif réalisent parfois un syndrome particulier associant:hypothermie brutale, collapsus, ictère, insuffisance rénale fonctionnelle (15).

2152 - Les autres germes rencontrés illustrent également le caractère opportuniste de l'infection, qu'il s'agisse :

- de viroses (cytomégalovirus - virus de la varicelle et du zona - virus de l'Herpès - virus de l'hépatite B...).

- De mycoses (candida albicans - aspergillus - cryptococcus - mucormycées...).

- ou d'infestations à actinomycètes (nocardia), à protozoaires (pneumocystis carinii - toxoplasme) à mycobactéries (M. tuberculosis)...

Ces infestations sont beaucoup plus rares, que celles dues aux bactéries ; mais il convient de noter que leur fréquence est peut-être plus élevée qu'il n'apparait, si l'on tient compte de la difficulté de l'isolement et de la reconnaissance de ces germes par les méthodes microbiologiques actuelles. Certaines écoles américaines pensent qu'une candidose latente est très fréquente, et pour quelques auteurs elle serait responsable de la moitié des fièvres inexpliquées (16). Des candidoses généralisées, des septicémies à candida albicans sont par contre de description fréquente (6 - 17 - 19 - 21 - 36 - 48), elles illustrent bien la gravité, parfois mortelle, de ces germes sur terrain immuno-déprimé.

Les deux tableaux suivants sont tirés du travail de Hui-Yen CHANG & Coll. (14) précédemment cité. Le premier rapporte

40 cas d'infestations fongiques mortelles et montre bien la place prépondérante qu'occupe le candida albicans :

	INFECTIONS FONGIQUES MORTELLES (AUTOPSIES)	
TYPE	INFECTION DISSEMINEE	INFECTION PULMONAIRE
C. ALBICANS	35	3
ASPERGILLUS	2	2
MUCORMYCÈES	1	1
CRYPTOCOCCUS	1	0
NOCARDIA	1	0

Le second, qui peut servir de conclusion au chapitre des germes de l'infection opportuniste, fait état des infections mortelles observées chez 234 malades, tous autopsiés, et situe la responsabilité relative des bactéries, des virus et des autres germes dans cette évolution fatale :

TYPE DE L'INFECTION	NOMBRE D'EPISODES		POURCENTAGE
INFECTION SYSTEMIQUE			
. BACTERIENNE	133	177	76 %
. BACTERIENNE & FONGIQUE	16		
. FONGIQUE	24		
. VIRALE	4		
INFECTION PULMONAIRE			
. BACTERIENNE	28	50	21 %
. FONGIQUE	6		
. A PROTOZOAIRE	4		
. A GERMES NON IDENTIFIES	12		
AUTRES FOYERS			
. MENINGES	3	7	3 %
. ABCES DU CERVEAU	1		
. PERITONITE	1		
. HEPATITE (B)	2		

216 - L'antibiothérapie chez les malades neutropéniques.

La mise en route de l'antibiothérapie repose sur l'ensemble de ces données bactériologiques. En ce domaine, l'apport de la littérature est également important ; mais rien n'est définitif, les propositions thérapeutiques sont nombreuses, et l'infection demeure presque aussi redoutable lors des périodes neutropéniques profondes.

Nous nous limiterons, dans le cadre de cette introduction, à exposer les attitudes thérapeutiques les plus couramment admises (2 - 13 - 15 - 17 - 19 - 28 - 36 - 48).

L'antibiothérapie des infections bactériennes est un traitement d'urgence, qui utilise des doses massives, et associe en règle générale plusieurs drogues ; la voie intra-veineuse est choisie chaque fois qu'elle est réalisable. L'utilisation aveugle d'antibiotiques (au moins jusqu'à l'isolement du germe responsable), à large spectre, semble une injure aux lois de la bactériologie classique. Toutefois, la rapidité de l'évolution mortelle des syndromes infectieux en l'absence de traitement symptomatique chez ces malades justifie cet empirisme.

2161 - Devant une température supérieure à 38°5, un examen clinique complet tient compte des moindres signes pouvant permettre de localiser l'infection : il se révèle décevant une fois sur deux environ. Une surveillance hémodynamique étroite est effectuée en raison du risque de choc toxi-infectieux. Un film thoracique est tiré, le foyer pulmonaire étant à la fois le plus fréquent et le plus grave. Des prélèvements bactériologiques multiples sont faits (gorge, nez, bouche, crachats, selles, urines, sang...) à la recherche de germes aérobies, anaérobies, de virus, de mycoses... Ces investigations et notamment les hémocultures sont répétées pendant quelques heures, au terme desquelles, si la fièvre persiste une antibiothérapie est mise en route.

2162 - Celle-ci sera aveugle et polyvalente, utilisant des doses massives, et associant généralement deux ou plusieurs drogues. Nous avons déjà souligné l'absence de valeur d'orientation des renseignements cliniques, en ce qui concerne la responsabilité de tel ou tel germe

à l'origine du syndrome infectieux, aussi la plupart des protocoles thérapeutiques s'accordent sur l'utilisation d'une antibiothérapie active essentiellement sur les bacilles gram négatif, généralement par l'association de deux produits a priori synergiques, en raison de la grande fréquence de ces germes.
A ce titre, les associations les plus satisfaisantes semblent être à l'heure actuelle, les suivantes :

- CARBENICILLINE (PYOPEN (R)) - GENTAMICINE (GENTALLINE (R)) ;
  La Gentamicine étant fréquemment remplacée par la TOBRAMYCINE (NEBCINE (R)) ou l'AMIKACINE (16 - 17 - 19 - 28 - 36).

- ACIDE NALIDIXIQUE (NEGRAM (R)) - GENTAMICINE (GENTALLINE (R)) (28)

- ACIDE NALIDIXIQUE (NEGRAM (R)) - COLISTINE (COLIMYCINE (R)) (16 - 28)

- CEFALOTINE (KEFLIN (R)) - CARBENICILLINE (PYOPEN (R)) (17 - 19) ;
  La Carbenicilline étant fréquemment remplacé par la GENTAMICINE (GENTALLINE (R)).

- D'autres antibiotiques sont également souvent utilisés :
  AMPICILLINE - LIVIDOMYCINE - TRIMETHOPRIME SULFAMETHOXAZOLE - RIFAMYCINE...

Cet empririsme, obligatoire en raison du pronostic vital, n'apporte pas toujours l'amélioration clinique espérée ; ceci ne serait pas trop grave si la souche pathogène était isolée rapidement, et l'antibiothérapie adaptée secondairement, mais il n'en va pas toujours ainsi.

2163 - Si l'agent pathogène est identifié après 48 ou 72 heures :

- Soit l'antibiothérapie aveugle est efficace, (l'efficacité se jugeant par l'amélioration de l'état clinique) elle est alors poursuivie pendant au moins 15 jours.

- Soit elle est inefficace (persistance du syndrome infectieux clinique), elle est alors arrêtée, et l'on passe à une nouvelle association en fonction des résultats de l'antibiogramme, en contrôlant l'activité

bactéricide du sérum, en recherchant une deuxième infection...

2164 - Si l'agent pathogène n'est pas identifié sur les divers prélèvements faits au début du syndrome infectieux :

- Soit l'antibiothérapie aveugle est efficace, elle est maintenue.
- Soit elle est inefficace, elle est stoppée et l'on met en place une nouvelle association de manière également empirique ; ou, on la conserve en ajoutant un troisième antibiotique jusqu'alors non utilisé (parfois à activité anti-fongique, à ce stade).

2165 - Si le syndrome infectieux continue de s'aggraver malgré ces mesures, le problème "d'une fenêtre thérapeutique" se pose, qui permet de nouveaux prélèvements bactériologiques à la recherche de germes masqués par l'antibiothérapie polyvalente.

Les transfusions de concentrès leucocytaires sont conseillées actuellement par de nombreux auteurs (2 - 28 - 48) dès que l'on se trouve en présence d'un syndrome infectieux sévère ; chez ces sujets neutropéniques, il semble bien que leur association aux antibiotiques permet d'obtenir de meilleurs résultats que ceux observés avec l'emploi des antibiotiques seuls.

217 - Remarques à propos des transfusions de concentrés leucocytaires.

2171 - Les transfusions de concentrés leucocytaires posent en pratique plusieurs problèmes : (7)

- Leur séparation d'avec les autres éléments sanguins est difficile, notamment d'avec les érythrocytes dont la densité est très voisine.
- Leur pourcentage de récupération est faible, de l'ordre de 5 % après une heure de transfusion, ce qui impose de transfuser des quantités variant de 5 à 10 $\times$ 10^{10} leucocytes par M^2 de surface corporelle pour élever la leucocytose périphérique.

- Leur temps de séjour circulant est très court, ce qui oblige à des transfusions fréquentes.

- Leur stockage et leur conservation sont difficiles...

2172 - Deux méthodes de préparation sont utilisées :

- Décantation accélérée (par addition d'une substance macromoléculaire) à partir de donneurs atteints de leucose myeloïde chronique, qui est une méthode à bon rendement, mais dont le produit ne peut s'employer que chez des malades atteints de leucose aigüe.

- Cytaphérèse de sujets normaux, à moins bon rendement, que l'on tente d'améliorer par l'utilisation d'un séparateur de cellules et la centrifugation in vivo continue ; mais qui a l'avantage de fournir des leucocytes de sujets sains.

2173 - Quelle que soit l'origine de ces globules blancs, il est nécessaire d'apporter des quantités importantes pour espérer observer une remontée de la leucocytose périphérique.

CABANNE F. & Coll. (12) établissent la relation suivante :

QUANTITE DE LEUCOCYTES TRANSFUSES	POURCENTAGE D'AUGMENTATION DE LA LEUCOCYTOSE PERIPHERIQUE
$\geqslant 10 \times 10^{10}$	50 %
$< 10 \times 10^{10}$	24 %

"La dose thérapeutique" actuellement admise est de 2×10^{10} leucocytes par m^2 de surface corporelle ; cette dose, encore une fois un peu empirique, si elle ne relève pas franchement la leucocytose périphérique, permet parfois d'observer l'augmentation (ou la réapparition) des P.N. dans les formules sanguines, et semble cliniquement efficace.

2174 - Les indications actuelles des transfusions de concentrés leucocytaires sont posées soit à titre préventif dans les neutropénies thérapeutiques, soit à titre curatif notamment dans les fièvres bactériologiquement documentées, les septicémies à germes gram négatif et les syndromes infectieux résistant à la seule antibiothérapie.
L'efficacité de ces transfusions, à condition de s'adresser à des donneurs compatibles en cas d'allo-immunisation du malade, est reconnue par de nombreux auteurs (2 - 7 - 11 - 12 - 23 - 47) ; mais aucune équipe n'est encore parvenue, à ce jour, à une franche diminution de la mortalité dans les syndromes infectieux chez les malades en neutropénie profonde.

De ce chapitre, concernant les syndromes infectieux chez les malades en neutropénie et thrombopénie profondes, il semble ressortir que malgré les armes de la prophylaxie, malgré les ressources de l'antibiothérapie et malgré l'emploi plus large des transfusions de concentrés leucocytaires, les complications septiques (à caractère "opportuniste") demeurent à la fois les plus fréquentes (70 % des cas) et les plus graves en ce qui concerne le pronostic vital de ces malades, et qu'elles sont directement en rapport avec la profondeur et la durée de la période aplasique.

22 - Les complications hémorragiques

Elles représentent environ 20 % des complications qui surviennent chez les malades en neutropénie et thrombopénie profondes.

221 - Les troubles de l'hémostase.

Les troubles de l'hémostase peuvent relever de la thrombopénie ou d'autres causes venant perturber les systèmes plasmatiques de

la coagulation.

2211 - Les thrombopénies profondes sont évidemment à l'origine de troubles de l'hémostase (14 - 24).
Comme il est habituel de l'observer au cours des thrombopénies d'origine centrale, la sévérité du syndrome hémorragique est assez étroitement liée au nombre de plaquettes circulantes. En dehors d'une cause locale de saignement (ulcération digestive par exemple...) il est exceptionnel de présenter une complication hémorragique avec un taux de plaquettes supérieur à 50.000 ou 60.000 éléments par microlitre. Par contre, si ce taux est au-dessous de 20.000 à 15.000 éléments par microlitre, le risque devient très important. Un taux aussi bas peut se rencontrer aussi bien dans les aplasies et hypoplasies médullaires, que lors de l'évolution des agranulocytoses aigües, ou des leucoces aigües. Dans le cadre des L.A., la thrombopénie est souvent aggravée par le traitement antimitotique, ou par un épisode infectieux intercurrent.

2212 - Les autres causes d'hypocoagulabilité, font partie des coagulopathies contemporaines des hémopathies leucémiques (24) (9):

- Une hypofibrinogénémie est décrite dans les L.A. myéloblastiques (ou à cellules indifférenciées), elle est de règle dans les L.A. à promyélocytes. L'hypofibrinogénémie peut être accentuée par le traitement antimitotique qui libère, par destruction cellulaire massive, une activité thromboplastique proportionnelle à la quantité de cellules lysées.

- L'hypofibrinogénémie est par ailleurs fréquemment liée à un syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminée (C.I.V.D.) qui associe : déficit en facteur V - fibrinopénie - diminution du nombre de plaquettes circulantes - diminution du taux du complexe prothrombinique et élévation dans le sérum des produits de dégradation de la fibrine (P.D.F.).

- Certains signes, d'hyperactivité du système fibrinolytique, ont été eux aussi observés ; le syndrome de FIBRINOLYSE se traduit notamment par une baisse du taux de plasminogène, et du temps de lyse des euglobulines.

- Nous soulignerons enfin, que C.I.V.D. et fibrinolyse se mèlent parfois au sein d'un même syndrome hémorragique, et qu'il peut encore se rencontrer des troubles de l'hémostase non liés au processus leucémique mais contemporains de celui-ci (Hépatite infectieuse grave, traitement par la L-ASPARAGINASE, thrombopathies...).

222 - Expression clinique des complications hémorragiques.

Les troubles de la coagulation ont deux types de manifestations cliniques :

2221 - Un tableau mineur ou d'alerte

qui comporte des ecchymoses, des pétéchies muqueuses et cutanées, du purpura ; des gingivorragies, des épistaxis, des hématuries, des hématomes...
La survenue d'hémorragies rétiniennes, visibles à l'examen du fond d'oeil, est étroitement surveillée chez les sujets thrombopéniques, car elle est un signe fidèle, et le risque fonctionnel est ici grave.

2222 - Un tableau majeur

faisant courir un risque vital par hémorragie généralisée, intracrânienne, pulmonaire, gastro-intestinale...

Hui-Yen CHANG & Coll. (14) nous proposent une classification des syndromes hémorragiques mortels, suivant leur siège (à propos de 74 épisodes chez 315 malades décédés d'une complication de leur L.A., et tous autopsiés) dans le tableau suivant :

SIEGE DE L'HEMORRAGIE MORTELLE	NOMBRE D'EPISODES	POURCENTAGE
H. GENERALISEE	25	34 %
H. INTRA-CRANIENNE	23	31 %
H. GASTRO-INTESTINALE	13	18 %
H. PULMONAIRE	9	12 %
H. AUTRES	4	5 %

Il convient de remarquer, au terme de ce chapitre des complications hémorragiques survenant chez des sujets en thrombopénie profonde, un fait reconnu par tous les auteurs (2 - 14 - 16 - 24) : les syndromes hémorragiques majeurs voient leur fréquence absolue décliner progressivement (60 % des causes de décès dans les L.A., il y a IO ans, contre 20 - 25 % actuellement). Cette évolution encourageante est certainement à porter au crédit d'une réanimation hématologique de meilleure qualité, liée aux transfusions de sang ou de fractions plasmatiques (P.P.S.B. - Fibrinogène), à l'administration de drogues anti-fibrinolytiques ou d'Héparine, à l'utilisation des concentrés plaquettaires enfin.

223 - Remarques à propos des transfusions de concentrés plaquettaires. (12 - 16 - 24).

2231 - La préparation des concentrés plaquettaires, bien que parfaitement codifiée, pose néanmoins un certain nombre de problèmes techniques en raison notamment de leur grande fragilité ; elles sont obtenues à partir de donneurs ayant le même groupe A B O que le receveur ; pour éviter tout risque de contamination, malgré l'usage de matériel plastique, le délai entre le prélèvement et l'emploi doit être (dans la mesure du possible) inférieur à 6 H. Les techniques de conservation en basse température, ou en milieu ambiant sous agitation continue

permettent d'augmenter la durée de leur viabilité (72 H.) en augmentant toutefois le risque de contamination.

2232 - Deux méthodes de préparation sont utilisées en France :

- Les concentrés plaquettaires, sont obtenus à partir de plusieurs donneurs ; le sang est prélevé sur anticoagulant, la concentration se fait par centrifugation-décantation du plasma - et seconde centrifugation. Une unité correspond aux plaquettes provenant de 400 cc de sang d'un donneur, la dose thérapeutique généralement efficace est d'une unité par 10 Kg de poids.

- Les concentrés unitaires plaquettaires (C.U.P.) correspondent aux plaquettes recueillies chez un donneur sur 4000 cc de sang par utilisation d'une cellule séparatrice in vivo - la dose thérapeutique est de un C.U.P.

Aux U.S.A. un seul donneur sélectionné couvre toute la période neutropénique, par cytaphérèses répétées. Ces plaquettes, dites plaquettes mono-donneur ne peuvent pas être obtenues en France en raison des textes légaux réglementant les dons de sang.

La politique transfusionnelle actuelle vise à réduire le plus possible l'apparition des anticorps antileucoplaquettaires, et à tenir compte de ceux-ci lorsqu'ils existent, par la sélection de donneurs dont les lymphocytes ne sont pas détruits par les anticorps du malade; ceci chaque fois que c'est possible, c'est-à-dire en dehors de l'indication d'urgence dans laquelle on fait une transfusion de plaquettes (fraiches ou conservées) de type classique.

2233 - Les indications actuelles des transfusions de concentrés plaquettaires sont posées à titre préventif lors des L.A. quand le nombre de plaquettes circulantes devient inférieur à 20.000 éléments par microlitre, soit à titre curatif dans les syndromes hémorragiques liés à la thrombopénie qu'elle soit d'origine centrale, ou qu'elle résulte d'un excès de consommation périphérique.

En l'absence d'allo-immunisation anti-plaquettaire antérieure (formation d'anticorps anti H.L.A.) ou de coagulopathie de consommation, le taux des plaquettes circulantes s'élève après transfusion et se maintient 12 heures au moins. L'efficacité est appréciée sur le résultat clinique : arrêt ou non aggravation du syndrome hémorragique, ce qui correspond généralement à un nombre de plaquettes circulantes relevé au dessus de 30.000 ou mieux 50.000 éléments par microlitre.

Selon une étude du NATIONAL CANCER INSTITUTE, il apparait que 30 % des décès actuellement déplorés chez les patients porteurs d'une L.A. sont dûs à une complication hémorragique, contre 67 % avant l'utilisation des transfusions de concentrés plaquettaires.

3. - LES TROUBLES METABOLIQUES ET LES ATTEINTES VISCERALES

Les troubles métaboliques et les atteintes viscérales représentent le dernier chapitre des complications. Mais, en fait, ces deux types de perturbations sont un peu à part, car davantage en rapport avec l'hémopathie leucémique par son infiltration leucoblastique, ou avec les conséquences du traitement antimitotique par son action cytotoxique puissante, que liés directement à la neutropénie ou à la trhrombopénie. Ces troubles s'observeront donc dans les L.A. et lors du traitement de celles-ci, et ne perturberont pas, en principe, l'évolution des agranulocytoses aigües.
Nous nous contenterons de les énumérer, en insistant seulement sur les désordres qui nous intéressent plus particulièrement dans le cadre de ce travail.

31 - Les troubles métaboliques

Les troubles métaboliques graves sont responsables de la mort de 1 % environ des malades atteints de L.A. (14).
Les accidents moins sévères sont fréquents qui réclament pour la plupart d'entre-eux un traitement d'urgence. Ils concernent les métabolismes (16):

- De l'acide urique : généralement dans le sens d'une hyperuricémie par hypercatabolisme des acides nucleïques sous l'effet des antimitotiques.

- Du phosphore (hyperphosphorémie des L.A.L.).

- Du Calcium (hypocalcémie plutôt qu'hypercalcémie).

- Du Potassium (hypokaliémie ou hyperkaliémie).

- Du Sodium (hyponatrémie plus qu'hypernatrémie).

- Du Glucose (hypoglycémie ou hyperglycémie en relation avec l'usage des steroïdes)...

L'équilibre acido-basique est également fréquemment modifié :

- Alcalose métabolique (vomissements par intolérance digestive de certains antimitotiques).
- Alcalose gazeuse (hyperventilation).
- Acidose métabolique des diarrhées, des chocs septiques, de l'insuffisance rénale.
- Acidose lactique liée à la prolifération leucoblastique surtout dans les L.A. monocytaires.
- Acido-cétose diabétique (stéroïdes)...

32 - Les atteintes viscérales

Les atteintes viscérales se manifestent par une perturbation sévère de la valeur fonctionnelle de tel ou tel organe vital, généralement incompatible avec la survie du malade. Elles sont directement responsables de la mort de 9 % environ des leucémiques. Elles concernent (14) :

- Le coeur : péricardite et myocardiopathie directement liées à l'hémopathie leucémique ; exceptionnellement thrombose coronarienne avec cellules leucémiques.

- Les poumons : pneumopathie infectieuse diffuse avec son évolution vers la dyspnée, puis l'insuffisance respiratoire aigüe.

- Le cerveau, les méninges : envahissement leucoblastique ; abcès du cerveau ; hématomes intra-crâniens.

- Le foie : insuffisance hépato-cellulaire par envahissement leucoblastique ou par cytotoxicité des drogues antimitotiques (L-ASPARAGINASE) ; hépatite virale à virus B ; hépatite contagieuse dans le cadre de certaines septicémies.

- Le rein : soit insuffisance rénale fonctionnelle, dans les chocs hémorragiques ou septiques ; dans les désordres hydroélectrolytiques,

soit insuffisance rénale organique, par néphrotoxicité médicamenteuse (COLISTINE - AMPHOTERICINE B - GENTALLINE...) ; par hyperuraturie que l'on tente de diminuer par l'administration préventive d'urate oxydase et la diurèse forcée alcaline pendant la chimiothérapie ; par néphropathie interstitielle infectieuse aigüe ; ou enfin par syndrome de lyse cellulaire (dégradation cellulaire massive sous l'effet des antimitotiques : une étude est en cours, on pratique une E.E.R. après la chimiothérapie pour juger des éventuelles indications préventives.)

C'est encore à Hui-Yen CHANG & Coll. (14) que nous empruntons le tableau suivant : 29 malades sont décédés d'une défaillance organique dans une série de 315 malades leucémiques, tous ont été autopsiés :

	ATTEINTE VISCERALE MORTELLE	
ORGANES	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE
COEUR	13	45 %
FOIE	6	21 %
REIN	3	10 %
CERVEAU	3	10 %
POUMON	1	4 %
MULTIPLES ORGANES	3	10 %

4. - LES COMPLICATIONS CHIRURGICALES : INTRODUCTION

La leucémie aigüe, l'agranulocytose aigüe sont deux affections médicales. Il arrive toutefois qu'au cours de leur période critique de neutropénie et/ou de thrombopénie survienne une complication nécessitant une décision chirurgicale.

Nous définissons le cadre de notre travail, en excluant tout acte chirurgical réglé (splénectomie au cours du traitement des L.M.C., exérèse-biopsie à titre diagnostique par exemple...) pour ne nous intéresser qu'aux opérations réalisées en urgence, dans un but curatif radical, pour une complication apparue lors de la période cytopénique. En d'autres termes, et en termes de vécu d'un service d'hématologie, c'est la situation fréquente où l'on pressent que l'état inquiétant actuel d'un malade en chambre d'isolement n'est plus du seul domaine médical, et pour laquelle on demande un avis chirurgical.

41 - Essai d'évaluation de la fréquence des complications chirurgicales au cours des périodes de neutropénie et thrombopénie profondes.

Dans le cadre de ce travail, il est impossible de se faire une idée de la fréquence des complications chirurgicales rencontrées lors des périodes de cytopénie profonde. Nous en proposerons une estimation fondée sur les travaux de différents auteurs:

KUFFER F. & Coll. (26) à propos de 259 cas, notent 6 % de complications chirurgicales chez des patients ayant reçu une chimiothérapie, dont 4,6 % chez des leucémiques(L.A.) traités.

EXELBY P.R. & Coll. (18) dans 286 cas de L.A. traitées, retrouvent 5,5 % de ventres chirurgicaux.

ZUELZER W.W. & FLATZ (49) sur 169 cas de L.A. traitées décrivent 3 % de complications ayant entrainé un geste chirurgical abdominal majeur.

BLANK W.A. (5), citant BIRNBAUM et AHLQUIST, retient 3,5 % de complications ano-rectales dans une série de 409 patients atteints de dyscrasie sanguine.

On peut donc proposer, globalement, le chiffre de 6 % de complications chirurgicales dont la moitié environ concerne la sphère abdominale.

Il convient de noter :

- Que l'efficacité croissante des drogues antimitotiques ainsi que leur emploi plus courant aboutissent à augmenter la fréquence, la durée, la profondeur, des périodes cytopéniques.

- Que les meilleurs résultats des traitements antileucémiques rendent plus longues les survies chez ces malades.

Ces deux facteurs liés ont pour conséquence une progression, en valeur absolue, des cas de complications relevant d'une thérapeutique chirurgicale, progression soulignée par tous les auteurs, et surtout nette depuis IO ans.

42 - Nature des complications chirurgicales observées.

Nous serons très bref sur ce point, car nous nous proposons d'y revenir ultérieurement.

Nous nous contenterons de noter ici que ces complications peuvent être classées en 3 rubriques :

- Les complications infectieuses, qu'il s'agisse de foyers septiques intra-abdominaux dans la moitié des cas, ou de foyers extra-abdominaux dans l'autre moitié : abcès, phlegmon...

- Les complications hémorragiques : hémopéritoine par rupture de rate, hémorragies digestives...

- Les complications non infectieuses, non hémorragiques : invagination chez l'enfant, obstruction des voies biliaires, pancréatite aigüe, occlusion intestinale, perforation d'organes creux...

43 - Evolution de l'attitude thérapeutique.

431 - Avant 1970 : chirurgie mineure

La responsabilité du chirurgien est très lourde : autant le médecin n'hésitera pas à administrer une drogue à un malade même agonisant, autant le chirurgien hésitera à poser une indication opératoire chez ces malades fragiles. Cette prudence est bien naturelle surtout si l'on se souvient que les premières tentatives chirurgicales en ce domaine ont eu comme résultat une mortalité opératoire et post-opératoire immédiate quasi constante... Jusqu'à ces dix dernières années, on se contentait de gestes opératoires mineurs et inévitables : mise à plat d'abcès, drainage de fistules... et toute chirurgie majeure était récusée.

432 - Depuis 10 ans : essai de chirurgie majeure

Les progrès de la réanimation médicale, notamment de la réanimation hématologique, et le tragique constat fait par tous (26 - 30 - 31) que 100 % des malades mouraient rapidement, lorsqu'il existait une véritable indication chirurgicale et que celle-ci était récusée, ont amené à modifier cette attitude passive, et ont ouvert la voie de la chirurgie majeure chez les malades en cytopénie profonde.

L'histoire de la chirurgie d'urgence chez les malades en neutropénie et thrombopénie profondes est donc en train de s'écrire : notre travail y est une modeste contribution.

44 - Présentation de nos observations

Nous rapportons ici les cas de 15 malades, atteints de L.A. ou d'agranulocytose aigüe - 1 cas correspond à une pancytopénie par insuffisance médullaire - qui en période de neutropénie profonde avec la plupart du temps une thrombopénie associée, ont présenté une complication pour laquelle l'aide du chirurgien a été demandée. Tous ont été opérés, 13 pendant la phase neutropénique.

Nos observations sont présentées de manière classique : description des antécédents importants , précision de l'affection hématologique causale et du traitement étiologique éventuellement administré. Nous insistons plus particulièrement sur les complications rencontrées pendant la période cytopénique, et notamment sur les signes cliniques amenant au diagnostic d'affection chirurgicale, avant d'envisager le geste opératoire et ses suites.

Chaque observation est en quelque sorte résumée par un tableau dans lequel nous avons choisi de réunir :

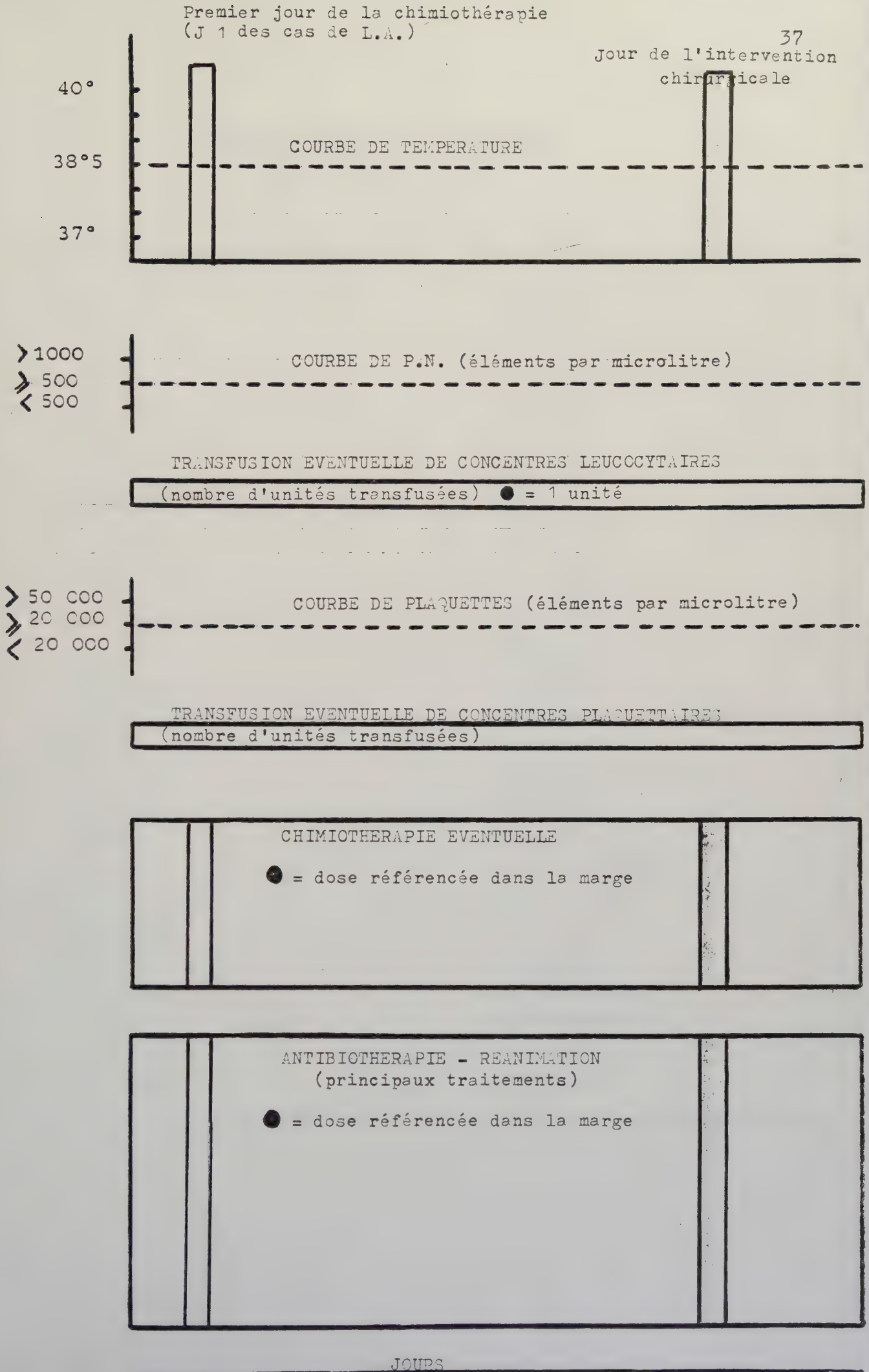
- Une courbe de température : maitre symptôme de l'infection.

- Une courbe montrant l'évolution du taux de P.N. circulants, associée au protocole de transfusion des concentrés leucocytaires éventuellement employé.

- Une courbe traduisant les variations du taux de plaquettes circulantes, avec le protocole de transfusion des concentrés plaquettaires s'il y a lieu.

Dans les cas de L.A., nous y préciserons la chimiothérapie mise en route, généralement responsable de la neutropénie ; Pour les L.A. comme pour les agranulocytoses aigües, nous citons les principales mesures de réanimation utilisées, notamment les protocoles de l'antibiothérapie.

En ce qui concerne les courbes d'évolution du taux des P.N. et des plaquettes périphériques, les chiffres retenus pour les construire sont en accord avec la littérature citée, concernant les risques infectieux et hémorragique, et sont suffisamment espacés à notre sens pour éliminer le pourcentage d'incertitude inhérent aux numérations-formules sanguines.


Premier jour de la chimiothérapie
(J 1 des cas de L.A.)
Jour de l'intervention chirurgicale
40°
38°5
37°
COURBE DE TEMPERATURE
> 1000
≥ 500
< 500
COURBE DE P.N. (éléments par microlitre)
TRANSFUSION EVENTUELLE DE CONCENTRES LEUCOCYTAIRES
(nombre d'unités transfusées) ● = 1 unité
> 50 000
≥ 20 000
< 20 000
COURBE DE PLAQUETTES (éléments par microlitre)
TRANSFUSION EVENTUELLE DE CONCENTRES PLAQUETTAIRES
(nombre d'unités transfusées)
CHIMIOTHERAPIE EVENTUELLE
● = dose référencée dans la marge
ANTIBIOTHERAPIE - REANIMATION
(principaux traitements)
● = dose référencée dans la marge
JOURS

PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES EMPLOYES

(Table de synonymes)

SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	DENOMINATION CHIMIQUE COMMUNE
AMIKLIN	AMIKACINE
ANCOTIL	FLUCYTOSINE
BACTRIM	TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOL
CEFACIDAL	CEFAZOLINE
CLAFORAN	CEFOTAXINE
CLAMOXYL	AMOXICILLINE
COLIMYCINE	COLISTINE
CUROXIME	CEFUROXIME
FLABELLINE	METICILLINE
FLAGYL	METRONIDAZOLE
FUNGIZONE	AMPHOTERICINE B
GANIDAN	SULFAGUANIDINE
GENTALLINE	GENTAMICINE
KEFLIN	CEFALOTINE
KEFORAL	CEFALEXINE
MEFOXIN	CEFOXITINE
MYNOCINE	MINOCYCLINE
NEBCINE	TOBRAMYCINE
NEGRAM	ACIDE NALIDIXIQUE
PYOPEN	CARBENICILLINE
PYOSTACINE	PRISTINAMYCINE
RIFADINE	RIFAMPICINE
SOLNICOL	CHLORAMPHENICOL
TIBERAL	METRONIDAZOLE
TOTAPEN	AMPICILLINE
VIBRAVEINEUSE	DOXYCYCLINE

PRINCIPAUX ANTIMITOTIQUES EMPLOYES

(table de synonymes)

SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	DENOMINATION CHIMIQUE COMMUNE
ADRIBLASTINE	ADRIAMYCINE
ARACYTINE	CYTOSINE-ARABINOSINE
BLEOMYCINE	BLEOMYCINE
CERUBIDINE	DAUNORUBICINE-RUBIDOMYCINE
ENDOXAN	CYCLOPHOSPHAMIDE
HYDREA	HYDROXYUREE
LANVIS	THIOGUANINE
METHOTREXATE	AC. AMINO-4 METHYL-IO FOLIQUE
METHYL G.A.G.	MITOGUAZONE
ONCOVIN	VINCRISTINE
PURINETHOL	6 - MERCAPTOPURINE
SOLUMEDROL	METHYL PREDNISOLONE
VEHEM	TENIPOSIDE
VP 16	

ABREVIATIONS EMPLOYEES DANS LES OBSERVATIONS

- N.F. = NUMERATION FORMULE SANGUINE
  (donnée en éléments par microlitres)

  G.R. = globules rouges - Hb = Hémoglobine - Ht = Hématocrite
  G.B. = globules blancs (P.N. = polynucléaires neutrophiles).
  Pq = plaquettes

- COAGULATION = BILAN DE COAGULATION

  T.P. = Taux de prothrombine
  T.H. = Temps de Howell
  T.T. = Temps de thrombine
  T.C.A. = Temps de céphaline activée.

- IONOGRAMME (constantes sériques)
  (valeur donnée en unités du système international)

NA^+	= sodium	K^+	= potassium
Cl^-	= chlore	RA	= réserve alcaline
CA^{++}	= calcium	P	= phosphore
PROT.	= protéines	CREAT.	= créatinine
GLYC.	= glycémie		

5. - LES OBSERVATIONS

Obs. n° 1

Monsieur M. HAZ...

Dossier n° 27.673

Né en 1917, d'origine marocaine, il est hospitalisé le 21.10.1979 (J 1) pour AGRANULOCYTOSE AIGUE, découverte lors d'une hyperthermie à 40° (après avoir pris de l'AMIDOPYRINE). A son entrée dans le service, il est fébrile ; l'examen clinique montre une petite splénomégalie, sans hépatomégalie, une ulcération du sillon naso-génien à droite.
Une antibiothérapie est mise en route, on transfuse quotidiennement des concentrés ~~plaquettaires~~ leucocytaires dès le deuxième jour.

- Le 30.10.1979 : l'état clinique s'aggrave avec apparition :

  - d'une anurie (diurèse de 65 cm3 en 24 heures) et d'une insuffisance rénale aigüe par néphrite tubulo-interstitielle aigüe (azotémie = 31 millimoles/l - créatininémie = 490 micromoles/l).
  - d'un ictère (bilirubinémie totale = 162 micromoles/l - transaminases et phosphatases normales) ; le foie déborde le gril costal de deux travers de doigts.

La fièvre persiste malgré le changement de protocole antibiotique, les hémocultures sont négatives ; le malade est confus, il est dialysé toutes les 48 heures, puis chaque jour.

- Le 05.11.1979 : l'ictère est en régression (bilirubinémie totale = 32 micromoles/l).

- Le 07.11.1979 : les hémocultures poussent à PYOCYANIQUE, la température avoisine 40° malgré l'antibiothérapie adaptée. La neutropénie et la thrombopénie profondes persistent, sans signe de reprise de la granulopoïèse sur les étalements de moelle ; une corticothérapie est tentée.

L'état de conscience du malade se détériore.

- Le 10.11.1979 : il présente un RASH cutané, les lésions de la narine droite sont purulentes, les hémocultures toujours positives à pyocyanique.

Il se plaint de vives douleurs dans l'hypochondre droit. L'examen retient une défense abdominale à droite. On évoque une angiocholite, une cholécystite aigüe...

- Une laparotomie exploratrice est réalisée le 10.11.1979 au soir.

BILAN PRE-OPERATOIRE

● N.F.

G.R. = 3.180.000 Hb = 94 g/l Ht = 0,29

G.B. = 2.000 (100 % lymphocytaires)

Pq = 31.000

● COAGULATION

T.P. = 85 % T.H. = 2'45" T.T. = 23" (20")

T.C.A. = 44" Fibrinogène = 5,70 g/l

● IONOGRAMME

NA^+	K^+	Cl^-	RA	CA^{++}	P	PROT.	UREE	CREAT.	GLYC.
129	3,7	90	22	2,08	2,53	70	36,6	731	13,5

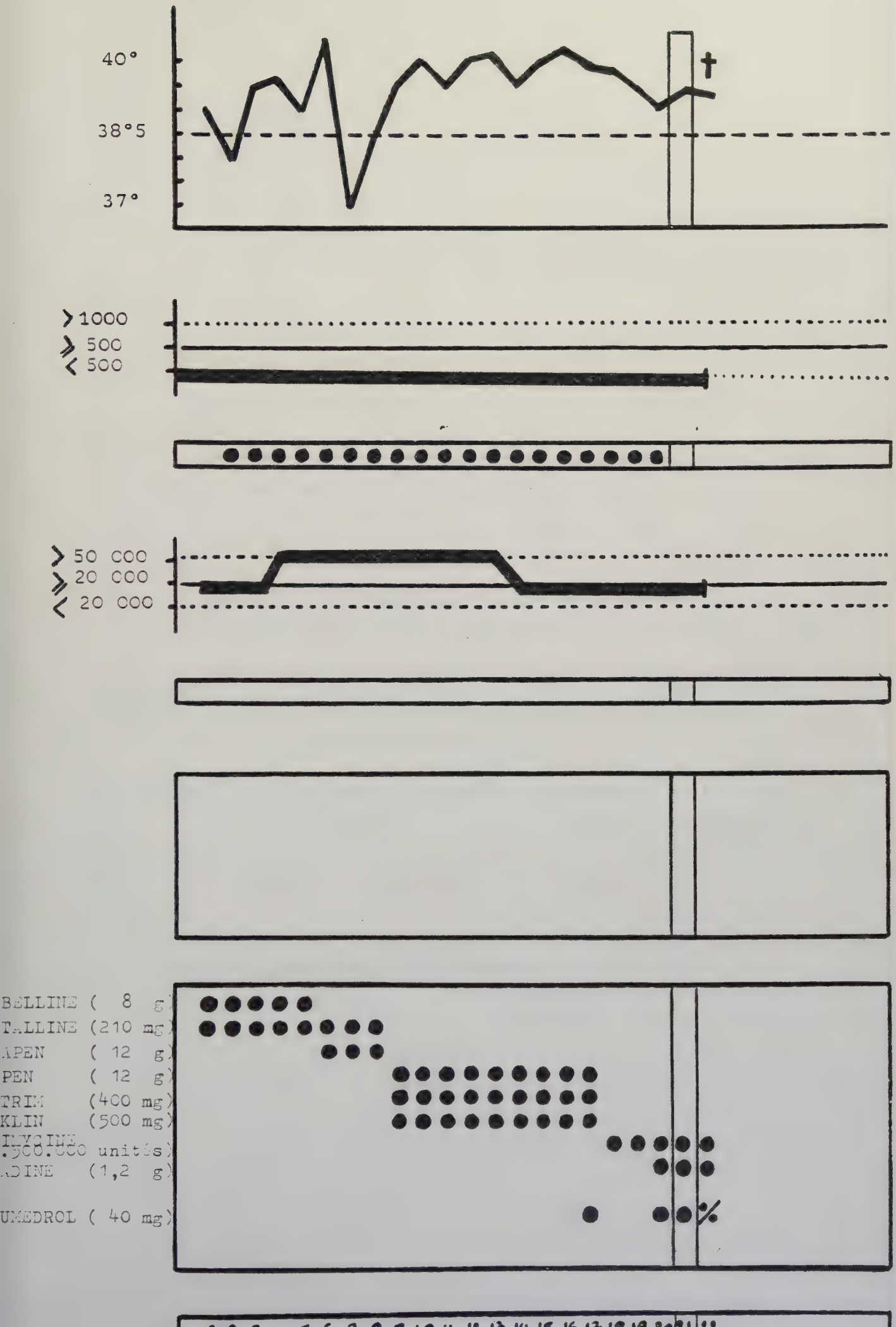
(BILAN HEPATIQUE normal - AMYLASEMIE normale)

On découvre une hépatomégalie à un travers de main, congestive, inflammatoire ; une splénomégalie discrète. Aucun foyer septique n'est retrouvé à l'examen macroscopique (pas de biopsie per-opératoire).

- Les suites immédiates dans un premier temps sont simples : ventilation artificielle et remplissage vasculaire sont poursuivis dans la matinée du 11.11.1979 qui s'accompagnent d'un retour à l'état de conscience antérieur. Mais, vers midi, le malade présente une cyanose brutale, s'agite, est en

bradycardie, arrache sa sonde d'intubation, et fait un arrêt cardio-respiratoire sur lequel lesmanoeuvres de réanimation resteront sans effet.
(Pas d'autopsie).

- § -


40°
38°5
37°
†
> 1000
≫ 500
< 500
> 50 000
≫ 20 000
< 20 000
BELLINE (8 g)
TALLINE (210 mg)
APEN (12 g)
PEN (12 g)
TRIM (400 mg)
KLIN (500 mg)
LYCINE
.500.000 unités)
ADINE (1,2 g)
UMEDROL (40 mg)

Obs. n° 2

Monsieur M. MAR...

Dossier n° 27.451

Né en 1925, d'origine italienne, il présente comme antécédents notables :

- Une hypertension artérielle (22/12 environ) avec gros coeur radiologique et fond d'oeil de stade III.

- Une insuffisance rénale chronique (azotémie autour de 22 millimoles/l),...
par sténose complète de l'artère rénale gauche, avec néphroangiosclérose du rein droit. Une intervention de revascularisation est tentée le 05.11.1979 ; la tension artérielle est stabilisée vers 17 sous traitement anti-hypertenseur comportant notamment du CAPTOPRIL.

- Le 13.12.1979 (J 1) : il est fébrile et l'on découvre qu'il est atteint d'une agranulocytose aigüe (400 globules blancs par microlitre).

- Le 18.12.1979 : il présente des vomissements, sa température est supérieure à 38,5° ; l'antibiothérapie aveugle mise en route fait disparaitre la fièvre dans les jours suivants.

- Le 21.12.1979 : il se plaint de douleurs abdominales de la fosse iliaque droite ; la température s'élève ; le point de Mac Burney est douloureux mais pas électivement, il n'y a pas de signe de Blomberg, pas de défense du côté droit. Devant ce tableau "bâtard, douloureux et fébrile de la fosse iliaque droite", le diagnostic d'appendicite est avancé.
Une intervention chirurgicale est pratiquée le 22.12.1979

BILAN PRE-OPERATOIRE

● N.F.

G.R. = 2.600.000 Hb = 76 g/l Ht = 0,27

G.B. = 900 (90 % de lymphocytes + IO % de monocytes)

Pq = 360.000

● COAGULATION

T.P. = 85 % Fibrinogène = 6,10 g/l

● IONOGRAMME

NA^+	K^+	Cl^-	RA	CA^{++}	P	PROT.	UREE	CREAT.	GLYC.
130	3,5	89	22	2,21	1,30	60	19,2	449	5,8

Une incision de Mac Burney élargie permet de découvrir 100 cm3 d'ascite claire (stérile) et une appendicite aigüe très franche. L'appendicectomie est réalisée sans problème, on draine avec une lame sortant par l'incision.

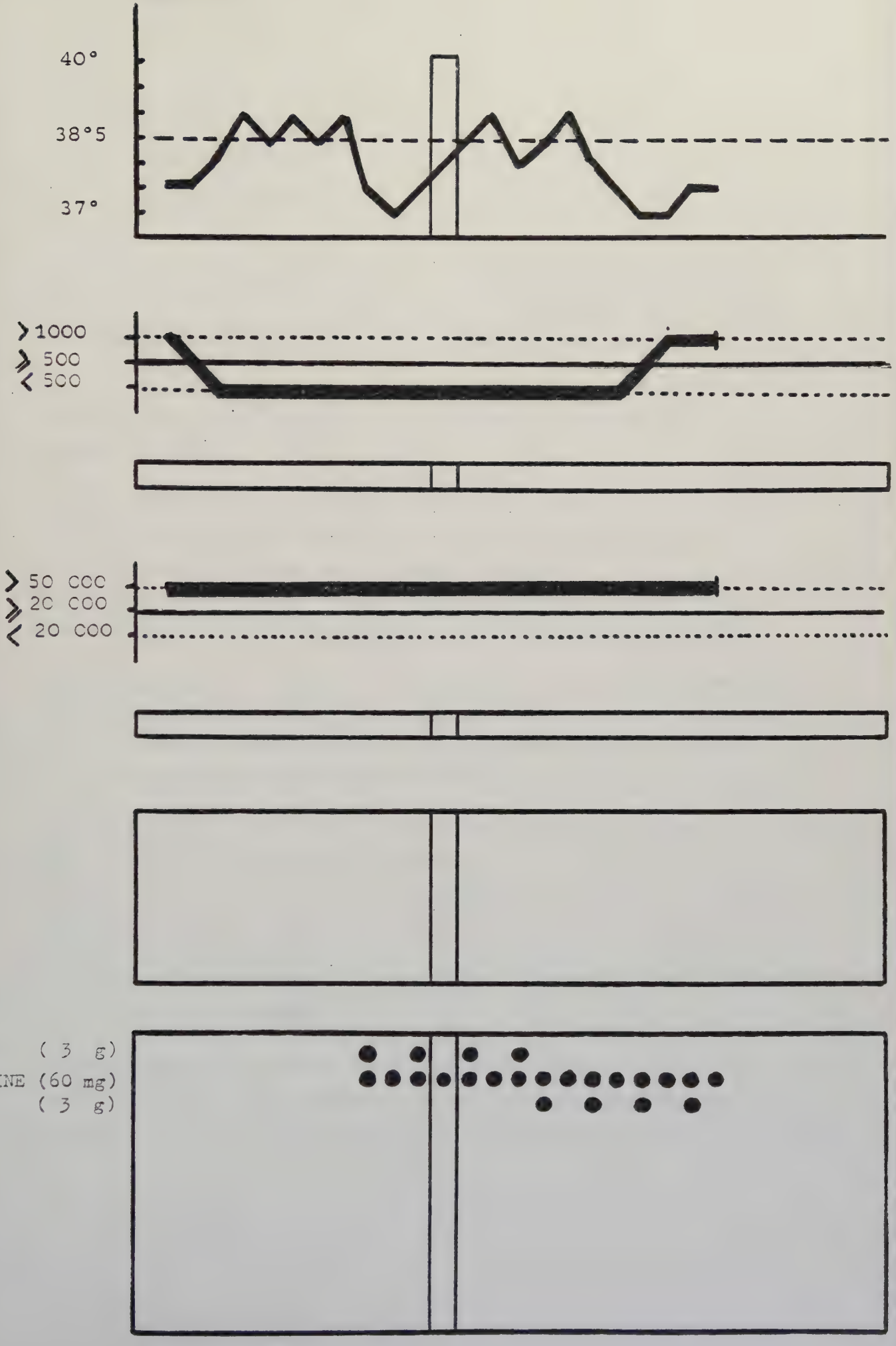
Les suites :

● Immédiates : le malade présente une fièvre post-opératoire, qui disparait au 8ème jour avec la correction de l'agranulocytose, bien que la cicatrice coule toujours un peu à ce moment.

● A moyen terme : il présente une nouvelle chute brutale du nombre de ses globules blancs -au-dessous de 2.000 éléments par microlitre-, à la suite d'une prise malencontreuse d'AMIDOPYRINE. Il n'y aura pas de complications.

● A long terme : il est vivant. Sa numération-formule est normalisée, sa tension stable vers 16/15 sur 10/8 sous traitement anti-hypertenseur ; ses fonctions rénales sont en amélioration (créatininémie vers 360 micromoles/l).

Obs. n° 2


40°
38°5
37°
> 1000
≥ 500
< 500
> 50 000
≥ 20 000
< 20 000
ORAL (3 g)
ALLINE (60 mg)
IN (3 g)

Obs. n° 3

Madame R. BOU...

Dossier n° 1278/77

Née en 1941 ; à la suite de deux épisodes infectieux de la sphère O.R.L. traités notamment par de l'AMIDOPYRINE, elle présente une agranulocytose aigüe (PN = 0) au début du mois de Février 1977.

Elle est hospitalisée le 04.02.1977 (J 1), elle est fébrile ; l'examen clinique ne décèle qu'une pharyngite (avec Streptocoques Viridans et Faecalis dans la gorge).

- Le 09.02.1977 : elle souffre de céphalées, vomit et se plaint de douleurs dans la fosse iliaque droite. La langue est saburrale, le ventre souple, le toucher rectal sans anomalie.
La fièvre persiste vers 40° sous antibiothérapie et l'on change de protocole ; il n'y a toujours pas de P.N. dans le sang circulant.

- Le 14.02.1977 : la malade est polypnéique, a des râles crépitants dans la base pulmonaire gauche ; les douleurs abdominales sont diffuses, le ventre météorisé mais souple ; la fièvre baisse sous l'effet d'une troisième antibiothérapie aveugle.

- Le 16.02.1977 : la N.F. est normalisée, la fièvre a disparu ; mais la malade est cyanosée et présente des troubles de conscience. L'abdomen est toujours météorisé et souple, on constate un arrêt des matières et des gaz (A.M.G.) et un silence abdominal auscultatoire. L'Abdomen sans préparation (A.S.P.) montre des niveaux hydro-aériques. Le diagnostic d'occlusion intestinale sur appendicite aigüe est avancé. On envisage une opération.

- Le 17.02.1977 : au matin, un état de choc apparait brutalement, avec une acidose métabolique majeure ; la malade, dans le coma, fait une détresse respiratoire aigüe, elle est mise sous assistance ventilatoire.

L'intervention chirurgicale a lieu le 17.02.1977, au soir :

BILAN PRE-OPERATOIRE

- **N.F.**

G.R. = 3.540.000 Hb = 96 g/l Ht = 0,28

G.B. = 22.000 (51 % de P.N., 17 % de lymphocytes, 1% de monocytes, 31 % de formes jeunes).

Pq = 60.000

- **COAGULATION**

T.P. = 90 % T.H. = 2'40" T.T. = 23" (21")

T.C.A. = 42" Fibrinogène = 4,70 g/l

- **IONOGRAMME**

NA^+	K^+	Cl^-	RA	CA^{++}	P	PROT.	UREE	CREAT.	GLYC.
140	3,0	99	31	2	0,50	61	6	90	12

une laparotomie médiane révèle une péritonite généralisée sur un abcès appendiculaire (en situation pelvienne). Une appendicectomie est réalisée ; après toilette soigneuse, on met en place deux drains et une lame dans le cul-de-sac de Douglas.

Les suites

- Immédiates : sont difficiles, la malade présente :
  - une pneumopathie interstitielle, avec insuffisance respiratoire justifiant une ventilation assistée pendant 10 jours,
  - un syndrome septique avec écoulement purulent à Pyocyanique par les drains ; puis une septicémie à Candida Albicans,
  - une fistule caeco-pariétale.
- A moyen terme :
  - l'apyrexie n'est obtenue qu'un mois et demi plus tard. La malade ne pouvant reprendre une alimentation normale qu'à

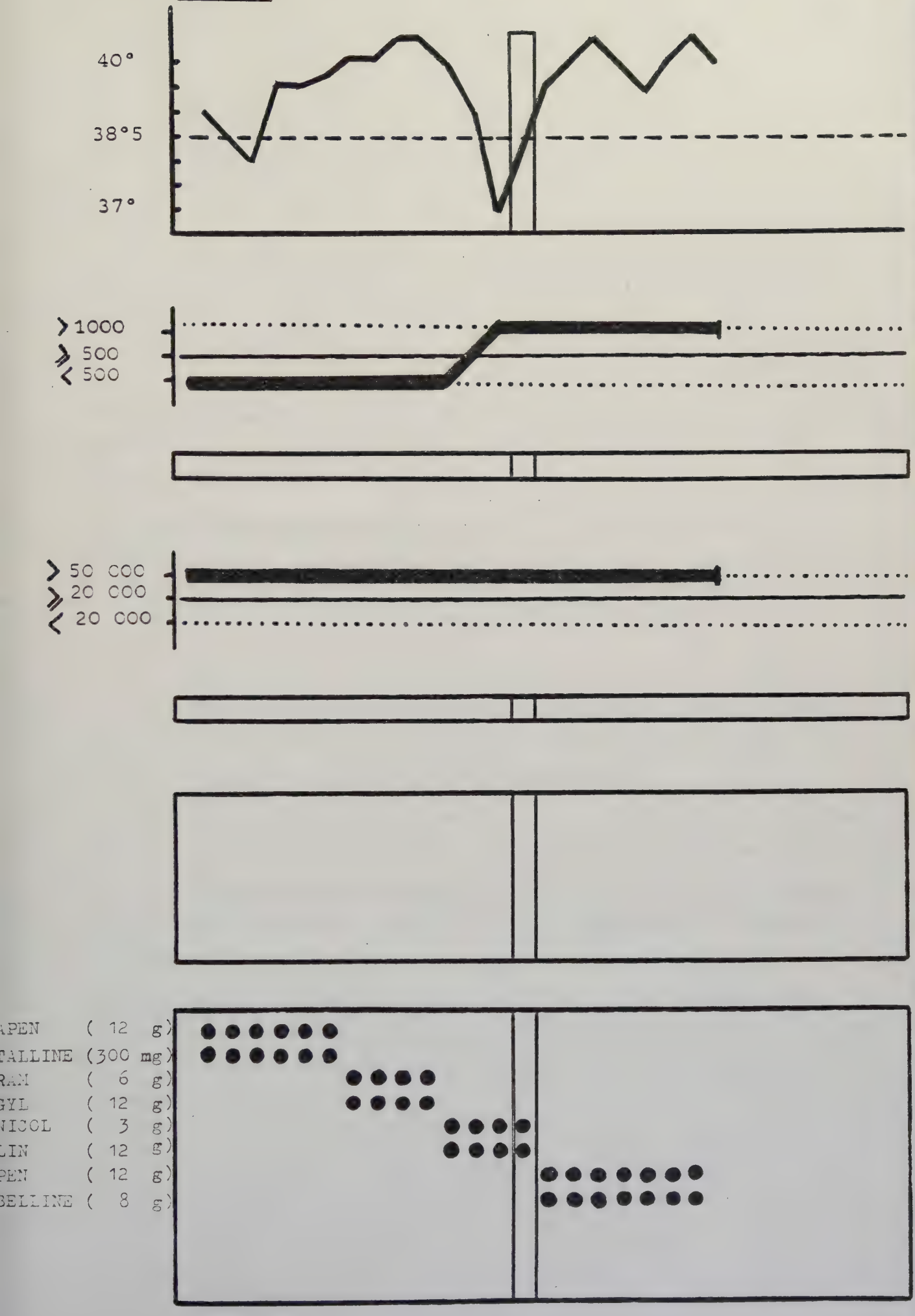
ce moment là seulement,

- la fistule, traitée uniquement par antibiotiques et soins locaux, se résorbe au bout de deux mois. La partie basse de la laparotomie est encore mal cicatrisée.

La malade quitte l'Hôpital 62 jours après l'opération.

- A long terme : elle est vivante et ne présente aucune séquelle post-opératoire.

- § -


40°
38°5
37°
> 1000
≥ 500
< 500
> 50 000
≥ 20 000
< 20 000
APEN (12 g)
TALLINE (300 mg)
RAM (6 g)
GYL (12 g)
NICOL (3 g)
LIN (12 g)
PEN (12 g)
BELLINE (8 g)

Obs. n° 4

Madame M. LAL...

Dossier n° 1289/77

Née en 1896, elle présente comme antécédénts notables une nécrose myocardique en 1950, avec un angor persistant et une insuffisance cardiaque modérée résiduelle.
Vers le 15.05.1977, on découvre qu'elle est atteinte d'une PANCYTOPENIE (anémie normochrome normocytaire : 70 g/l d'hémoglobine - leucopénie : 900 G.B. avec présence, dans le sang, de promyélocytes et de myéloblastes - thrombopénie : 20.000 plaquettes), elle se plaint alors de douleurs dans la région anale.

- Elle est hospitalisée le 03.06.1977 (J 1) : la biopsie médullaire montre une moelle normale compte tenu de l'âge, sans aucun signe d'hémopathie sous jacente. Elle se plaint toujours de douleurs anales et l'examen clinique révèle un abcès de la fesse gauche.

En 48 heures, le tableau s'aggrave :

- évolution nécrotique locale, fistulisation du rectum à la peau et émission de gaz et de matières par l'orifice.
- Clocher fébrile malgré l'antibiothérapie.
- Etat sub-occlusif : météorisme important, deshydratation avec élévation de l'azotémie, détérioration de l'état de conscience.

Elle conserve une anémie, une thrombopénie, mais les globules blancs se sont normalisés (stimulation de la moelle par le syndrome septique).

Un geste chirurgical palliatif est décidé, il a lieu le 09.06.1977 ; la patiente reçoit des concentrés plaquettaires dans la période pré et post-opératoire immédiate, on fait une corticothérapie pour stimuler l'hématopoïèse.

BILAN PRE-OPERATOIRE

- **N.F.**

G.R. = 3.480.000 Hb = 102 Ht = 0,29

G.B. = 3.000 (78 % de P.N., 8 % de lymphocytes, 14 % de monocytes)

Pq = 25.000

- **COAGULATION**

T.P. = 94 % T.H. = 1'55" (1'50") T.T. = 20" (18")

T.C.A. = 36" (40") Fibrinogène = 3,9 g/l.

- **IONOGRAMME**

NA^+	K^+	Cl^-	RA	CA^{++}	P	PROT.	UREE	CREAT.	GLYC.
136	3,5	104	22	1,95	0,80	61	7	120	5

Dans un premier temps, un anus iliaque gauche de décharge est réalisé ; puis, après une incision large un parage et une mise à plat du creux ischio-rectal sont secondairement effectués. Une lame et un mèchage iodoformé sont laissés en place.

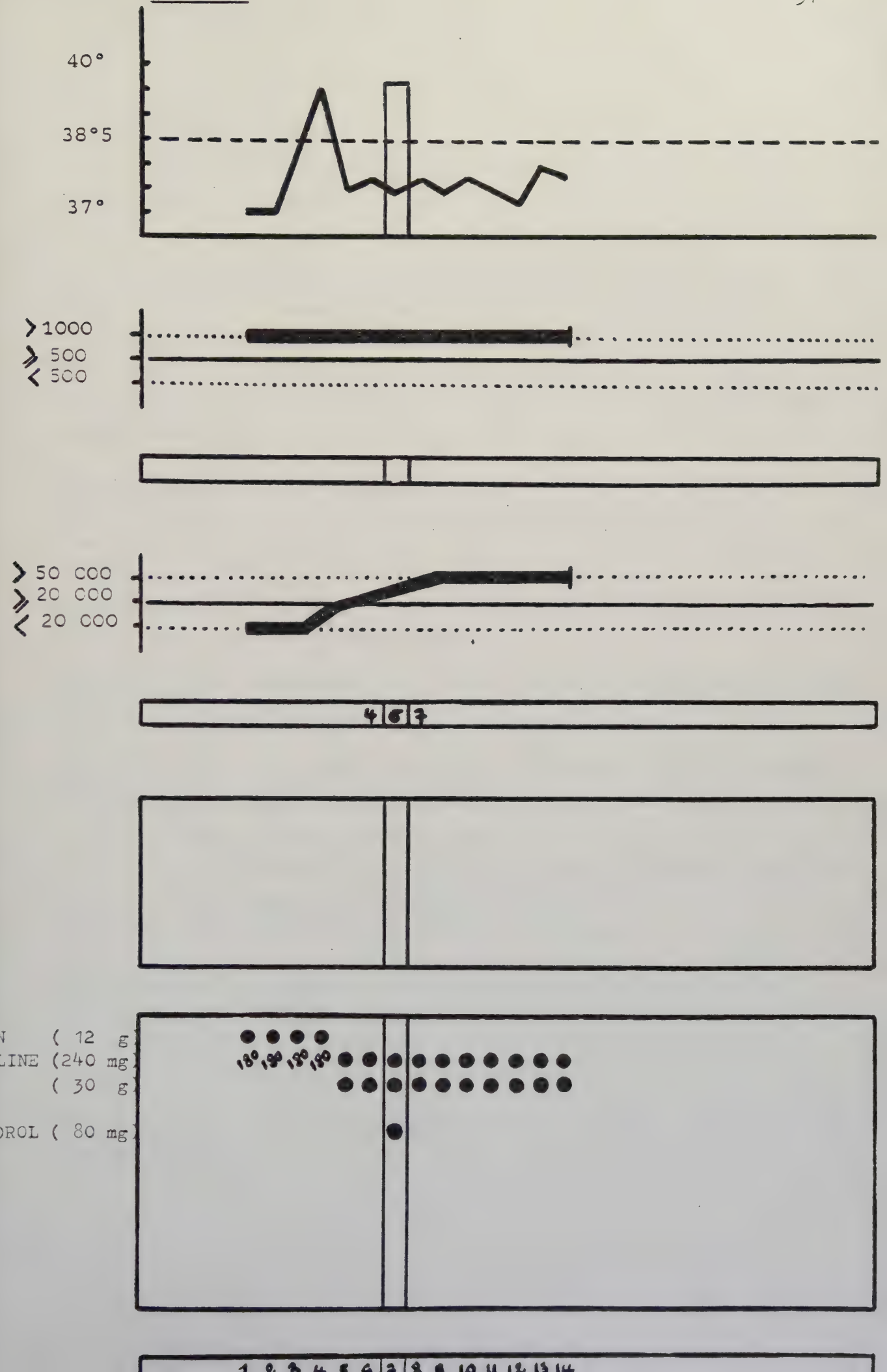
- Les suites

- immédiates : sont remarquablement simples :
  - amélioration de l'état général avec apyrexie (et arrêt du second protocole antibiotique au 7ème jour),
  - normalisation des constantes sanguines,
  - la patiente quitte le service au 8ème jour post-opératoire : l'anus artificiel est bien toléré, elle mange normalement...

- A moyen terme : l'état général est bon, l'examen clinique inchangé ; on décide de maintenir l'anus artificiel.

- A long terme : la malade décède 4 mois 1/2 après, au cours d'un choc septique, vraisemblablement à point de départ urinaire.

Obs. n° 4


40°
38°5
37°
> 1000
≥ 500
< 500
> 50 000
≥ 20 000
< 20 000
4 5 7
PEN (12 g)
ALLINE (240 mg)
EN (30 g)
EDROL (80 mg)
180 180 180 180
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

Obs. n° 5

Monsieur R. GER...

Dossier n° 2086/78

Né en 1955, il a comme antécédent remarquable une fracture traumatique du col fémoral droit, ayant nécessité une arthrodèse, compliquée par une ostéomyélite chronique jusqu'en Février 1978. Début Novembre 1978, une numération-formule révèle 148.000 globules blancs, dont 87 % de leucoblastes, en rapport avec une leucémie aigüe myéloblastique (type M 1).

- Il est hospitalisé le 14.11.1978 : il est fébrile et présente une inflammation au niveau de son foyer d'ostéomyélite ; le traitement d'induction est administré du 15.11.1978 au 21.11.1978. Au début de la période de cytopénie, la température demeure inférieure à 38,5° sous antibiotiques et transfusions de concentrés leucocytaires effectués à titre préventif en raison des antécédents.

- Le 18.11.1978 : une tuméfaction, rouge, chaude, et douloureuse, apparait au niveau du foyer d'ostéomyélite de la hanche droite.

- Le 04.12.1978 : la cytopénie thérapeutique persiste. Après élévation de la courbe thermique se déclarent :

  - une septicémie à Pyocyanique,
  - une pneumopathie droite avec Streptocoque Alpha hémolytique du groupe K au prélèvement fibroscopique,
  - un abcès de la marge anale, nécrotique.

- Le 06.12.1978 : une fistule apparait au niveau du foyer d'ostéomyélite, où l'on isole du Staphylocoque doré ; la température est à 40° malgré la mise en oeuvre d'une nouvelle antibiothérapie adaptée aux données bactériologiques.

- Le 08.12.1978 : l'abcès ischio-rectal est mis à plat, paré, on laisse en place un mêchage.

BILAN PRE-OPERATOIRE

● N.F.

G.R. = 3.290.000 Hb = 99 Ht = 0,28

G.B. = 1.200 (16 % de P.N., 8 % de lymphocytes, 1 % de monocytes, 75 % de leucoblastes)

Pq = 22.000

● COAGULATION

T.P. = 83 % T.H. = 3'30" T.T. = 18" (19")

T.C.A. = 48" Fibrinogène = 6,4 g/l

● IONOGRAMME

NA^+	K^+	Cl^-	RA	CA^{++}	P	PROT.	UREE	CREAT.	GLYC.
138	3,7	101	28	2,10	1	61	6	75	4,5

La bactériologie montre une flore polymorphe locale, l'anatomie pathologique ne découvre rien d'autre qu'un important foyer de nécrose.

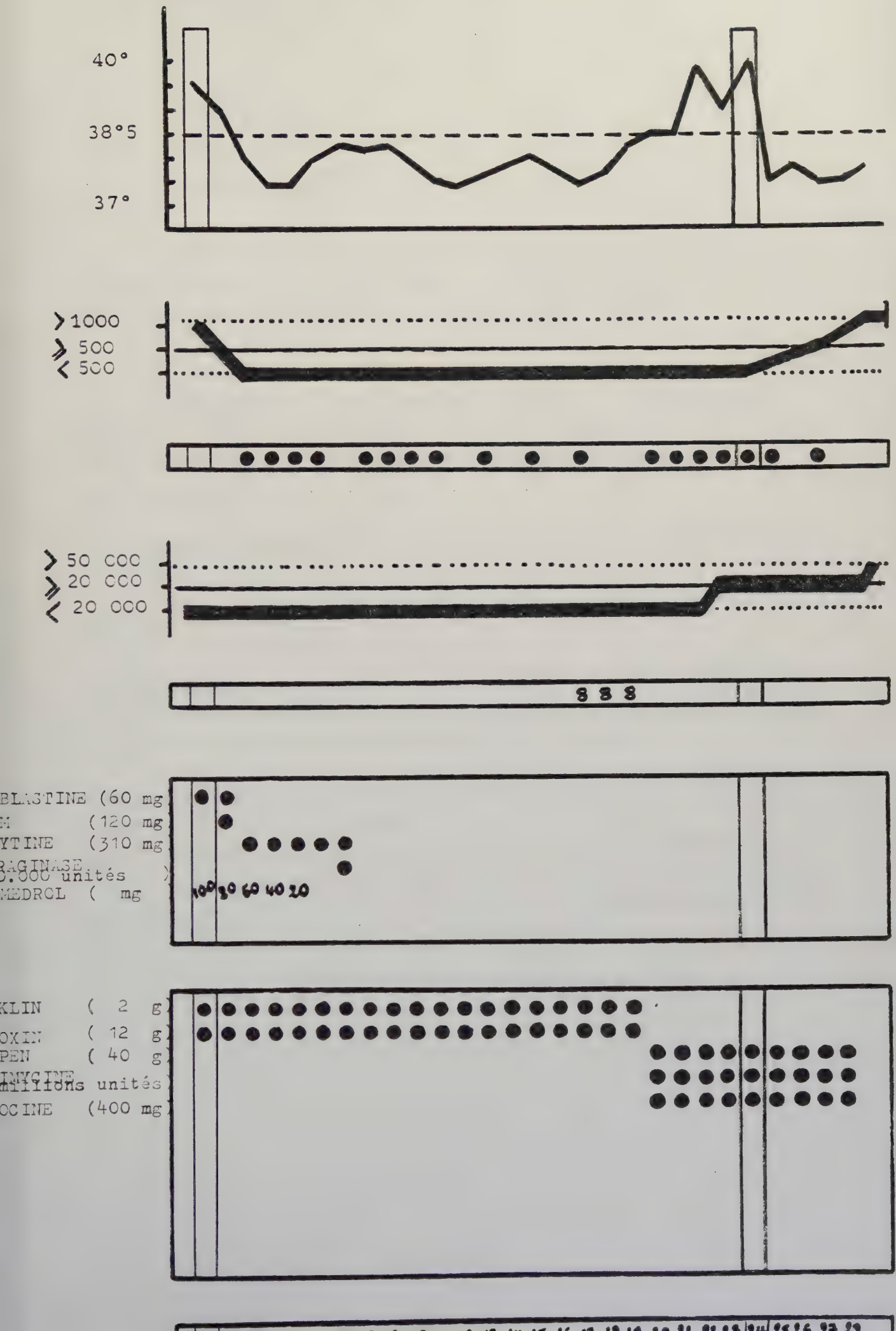
Les suites

● Immédiates : sont simples.

Aucun problème local ; apyrexie dès le 2ème jour, l'antibiothérapie est arrêtée le 14.12.1978 ; le malade est à ce moment guéri de la neutropénie et de la thrombopénie thérapeutiques.

● A long terme : le patient est vivant, en rémission complète, sous traitement de consolidation puis d'entretien, il n'a jamais fait de rechute.

Obs. n° 5 (55 Kg - 1,60 m)



Obs. n° 6

Monsieur G. TRZ...

Dossier n° 519/76

Né en 1947, il présente des antécédents familiaux importants : son père décède en 1974 d'une hémopathie ganglionnaire sarcomateuse, un de ses fils meurt en 1975 d'une leucémie aigüe lymphoïde.

En Février 1976, on découvre qu'il est atteint d'une leucémie aigüe myéloïblastique, pour laquelle il reçoit une chimiothérapie d'induction ; malgré les nombreux essais thérapeutiques il n' a que deux périodes de rémission complète (de 3 mois chacune), l'une en 1976, l'autre en 1977.

- Le malade est hospitalisé une nouvelle fois le 06.01.1979, atteint d'épistaxis, de diarrhée. L'état général est mauvais, mais la température est normale ; l'examen clinique montre une splénomégalie ; la leucoblastose périphérique est à 94 %.

- Le 08.01.1979 : une nouvelle chimiothérapie est mise en route. La température est contrôlée par l'antibiothérapie, des transfusions de concentrés plaquettaires sont faites à titre préventif.

- Le 12.01.1979 : il se plaint de douleurs abdominales vives siègeant dans l'hypocondre gauche et irradiant dans l'épaule gauche ; le ventre est moins souple côté gauche ; il n'y a pas de problème hémodynamique. l'A.S.P. montre uniquement l'ombre d'une grosse rate, la radiographie thoracique une surélévation de la coupole diaphragmatique droite. Le diagnostic d'infarctus splénique est proposé.

- Une intervention chirurgicale est tentée le 13.01.1979.

BILAN PREOPERATOIRE

● N.F.

G.R. = 3.190.000 Hb = 102 Ht = 0,30

G.B. = 14.300 (3 % de P.N., 18 % de lymphocytes, 1 % de monocytes, 78 % de leucoblastes).

Pq = 24.000

● COAGULATION

T.P. = 87 % T.H. = 3'10" T.T. = 24" (19")

T.C.A. = 42" Fibrinogène = 6 g/l

● IONOGRAMME

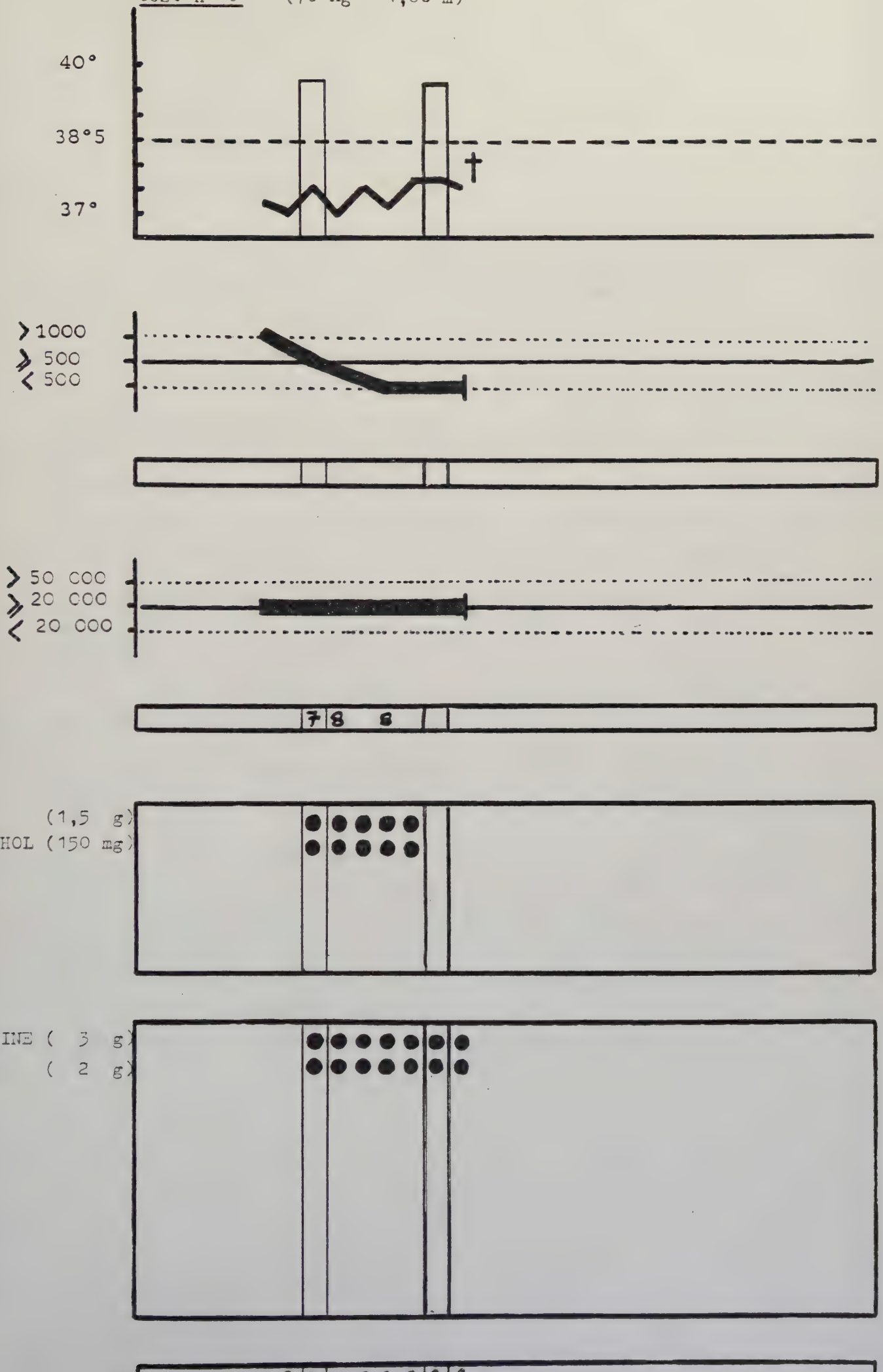
NA^+	K^+	Cl^-	RA	CA^{++}	UREE	GLYC.
141	4,3	102	25	2,46	6	5,60

Une laparotomie médiane permet de découvrir une importante splénomégalie, débordant sur le lobe gauche du foie et descendant dans la fosse iliaque gauche ; l'aspect est "hépatisé", macroscopiquement elle est non rompue. Une splénectomie est réalisée, on laisse en place un drainage aspiratif.

Les suites sont difficiles sur les plans hémodynamique et respiratoire, le malade décède le lendemain de l'opération.

L'autopsie pratiquée, et l'examen microscopique de la pièce opératoire montrent un envahissement leucoblastique de la rate (1,440 Kg), des ganglions abdominaux examinés et du foie. La rate n'est pas fissurée ; le foie a, sur la coupe, un aspect typique d'infarctus.

Obs. n° 6 (76 Kg - 1,80 m)



Obs. n° 7

Mademoiselle B. BAN...

Dossier n° 933/76

Née en 1957, elle est atteinte d'une leucémie myéloïde chronique (chromosome Philadelphie positif) diagnostiquée en Juillet 1976, qui s'acuitise deux ans plus tard.
Malgré de nombreuses tentatives de chimiothérapie, elle ne sera jamais en rémission complète depuis son acuitisation.

- Elle est hospitalisée une nouvelle fois le 25.05.1979, en pleine poussée leucoblastique, la rate déborde le gril costal de 4 travers de doigts ; on tente une nouvelle chimiothérapie qui débute le 26.05.1979. La température est contrôlée sous protocole antibiotique aveugle, la rate diminue de volume au début de la période de neutropénie thérapeutique.

- Le 28.05.1979 : elle se plaint d'une baisse de l'acuité visuelle par hémorragie du vitré et maculaire dans un contexte de C.I.V.D. (fibrinogène = 1,4 g/l - prothrombine = 26 % - P.D.F. = 80 mg/l) que l'on traite par les transfusions de concentrés plaquettaires, le fibrinogène, l'Héparine et le P.P.S.B.

- Le 07.06.1979 : malgré la chimiothérapie et une plasmaphérèse, le nombre des globules blancs remonte, on administre de la 6-Mercaptopurine.

- Le 12.06.1979 : la rate qui était à deux travers de doigts 48 heures avant, occupe tout l'abdomen, tandis que la malade vomit et se plaint de douleurs abdominales diffuses irradiant dans l'épaule gauche. La température est à 38,5° sous antibiothérapie ; la tension artérielle baisse malgré les perfusions. L'A.S.P. ne montre aucune anomalie.
On redoute une fissuration splénique.
Une laparotomie a lieu en urgence le 12.06.1979, au soir.

BILAN PRE-OPERATOIRE

● N.F.

G.R. = 3.900.000 Hb = 110 Ht = 0,34

G.B. = 228.000 (6 % de myélocytes, 56 % de promyélocytes, 36 % de leucoblastes, 2 % de monocytes)

Pq = 114.000

● COAGULATION

T.H. = 2'30" T.T. = 20" (20")

T.C.A. = 47" Fibrinogène = 2,5 g/l

● IONOGRAMME

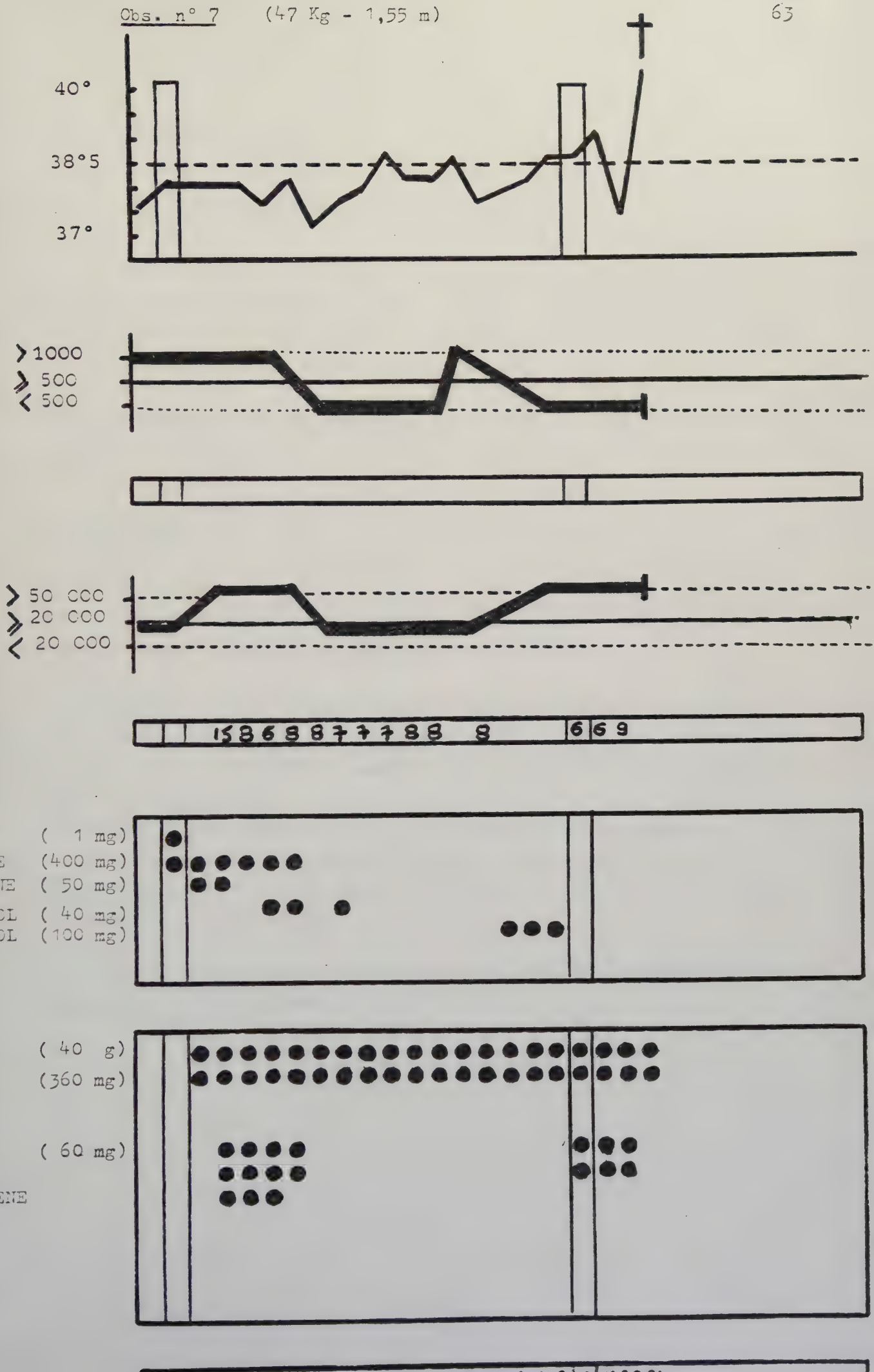
NA^+	K^+	Cl^-	RA	CA^{++}	PROT.	UREE	CREAT.	GLYC.
140	3,3	102	25	2,27	60	8	77	6,8

L'intervention permet de découvrir une énorme splénomégalie macroscopiquement non fissurée ; l'exploration abdominale est par ailleurs normale. On réalise une splénectomie ; on laisse deux gros drains de Redon dans l'hypocondre gauche.

Les suites immédiates sont simples : la malade ne pose ni problème de réanimation, ni problème post-opératoire particulier.
Elle décède au troisième jour dans un tableau d'hémorragie cérébro-méningée (la biologie est en faveur d'un trouble de coagulation par effondrement des facteurs plasmatiques dépendant de la vitamine K, plutôt que d'une C.I.V.D.).

L'examen microscopique de la pièce opératoire (2,5 Kg) montre un envahissement leucoblastique et de vastes zones de suffusions hémorragiques dans le viscère.

Obs. n° 7 (47 Kg - 1,55 m)



Obs. n° 8

Madame S. DUR...

Dossier n° 2231/1979

Née en 1912, on découvre en Janvier 1979 qu'elle souffre d'une leucémie aigüe myélobastique (type M 5) avec 50.000 globules blancs dont 60 % d'éléments leucoblastiques, avec anémie à 87 g/l d'hémoglobine et thrombopénie à 6.000 éléments par microlitre.

Elle est hospitalisée le 23.01.1979 ; une chimiothérapie d'induction est entreprise du 26 au 31.01.1979. Le début de la période cytopénique se déroule sans incident.

Le 01.02.1979, dans la matinée, elle fait un collapus : tension artérielle inférieure à 6, pression veineuse centrale basse, tachycardie sinusale à 120. La température est inférieure à 38,5° sous antibiotique. Il n'y a pas d'hémorragie extériorisée. L'examen clinique ne retient aucun signe d'orientation pouvant expliquer ce syndrome.

La situation est peu améliorée par le remplissage vasculaire et la perfusion de DOPAMINE. Quelques heures après, la malade se plaint de douleurs dans l'hypocondre gauche, celui-ci devenant moins souple, mat à la percussion.
On retient une douleurs lors de la manoeuvre de décompression.
Le cliché thoracique objective un discret comblement du cul-de-sac pleural gauche et l'A.S.P. une grisaille du film ainsi qu'une matité radiologique du côté gauche.

On évoque le diagnostic de rupture de rate, et une laparotomie a lieu en urgence le 01.02.1979, au soir :

BILAN PRE-OPERATOIRE

● N.F.

G.R. = 3.440.000 Hb = 105 Ht = 0,30

G.B. = 900 (5 % de P.N., 5 % de monocytes, 50 % de lymphocytes, 40 % de leucoblastes).

Pq = 28.000

● COAGULATION

T.P. = 77 % T.H. = 2'30 T.T. = 20" (19")

T.C.A. = 36" Fibrinogène = 2,4 g/l

● IONOGRAMME

NA^+	K^+	Cl-	RA	CA^{++}	PROT.	UREE	CREAT.	GLYC.
132	3,9	96	23	170	62	10,5	108	6,6

elle confirme le diagnostic clinique : rate rompue avec hémopéritoine. La splénectomie est réalisée sans problème, on met en place un drainage non aspiratif par une lame multitubulée. La pièce opératoire se révèle non envahie par le processus leucémique à l'examen microscopique.

Les suites

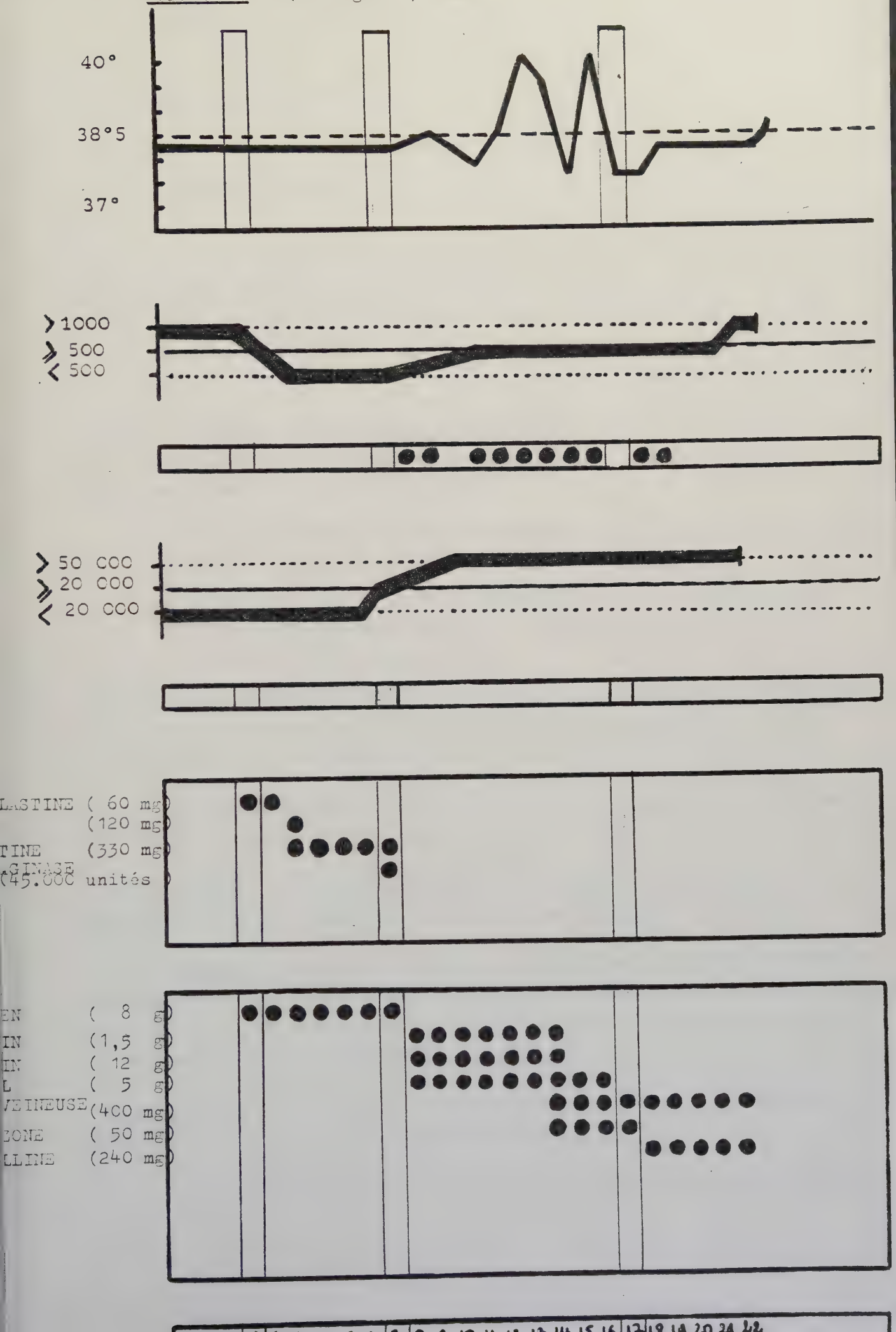
● immédiates : sont troublées :

- à la 6ème heure, par une pneumopathie de déglutition qui nécessite une nouvelle intubation et une ventilation assistée. On transfuse des concentrés leucocytaires par prévention.
- Au 6ème jour, par un syndrome septique (malgré les globules blancs et les antibiotiques), la température s'élève à 40°, de la plaie opératoire s'écoule un liquide séro-purulent.
- Au 10ème jour, par l'apparition d'un foyer suppuré de l'hypocondre gauche dont le drainage, sous anesthésie locale, ramène du pus et des gaz.

- A moyen terme, amélioration globale :
  - Apyrexie au 11ème jour, meilleur état général.
  - Guérison de la neutropénie, la malade étant en rémission complète à ce moment.
  - Amélioration progressive des images radiologiques et des gazométries (extubation au 21ème jour).

- A long terme :
  - Nouveau fléchissement de l'état général avec fièvre, au 6ème mois, liée à l'apparition d'une tuméfaction gargouillante au niveau de la cicatrice de drainage de l'hypocondre gauche. L'incision de l'abcès, sous anesthésie locale, montre l'existence d'une fistule colo-pariétale (qui guérira en deux mois sous traitement local et antibiotiques).
  - La patiente est actuellement vivante, avec des numérations sanguines normales sous traitement d'entretien.

Obs. n° 8 (60 Kg - 1,59 m)



Obs. n° 9

Monsieur B. CLA...

Dossier n° 1766/78

Né en 1956, on diagnostique chez ce malade en Avril 1978 une leucémie aigüe myélobastique (type M 2).
Le traitement d'induction s'accompagne d'une rémission complète pendant un an ; deux rechutes vont se produire : l'une en Mai 1979
l'autre en Juillet 1979.

- Il est de nouveau hospitalisé le 14.09.1979. Son état général est assez bon, il n'a pas de fièvre, l'examen clinique est normal. Par contre les examens biologiques montrent :

  . Un envahissement périphérique massif : 165.000 globules blancs dont 97 % sont des leucoblastes.

  . Un syndrome de C.I.V.D. (rapidement jugulé sous transfusion de concentrés plaquettaires, de fibrinogène, de P.P.S.B. et l'administration d'Héparine).

Une nouvelle chimiothérapie est entreprise le jour même. La neutropénie est rapidement obtenue, et le début de la période critique se déroule sans accident sous antibiothérapie.

- Le 25.09.1979 : la température est à 38,5°, une image parenchymateuse de la base pulmonaire droite apparait.

- Le 01.10.1979 : la cytopénie persiste ; la température s'élève sans documentation bactériologique, sans évolution de l'image pulmonaire.

- Le 04.10.1979 : le tableau clinique est compliqué par l'apparition d'un syndrome abdominal douloureux diffus mais prédominant dans la région péri-ombilicale droite. La température s'élève à 40°. Le ventre est souple, le toucher rectal sans anomalie.

- Le 05.10.1979 : le point de Mac Burney est douloureux, on palpe un plastron dans la région, le ventre se défend.

On fait le diagnostic d'appendicite aigüe, une intervention chirurgicale

est réalisée le 05.10.1979, au soir :

BILAN PRE-OPERATOIRE

● N.F.

G.R. = 2.580.000 Hb = 76 Ht = 0,23

G.B. = 600 (28 % de P.N., 12 % de lymphocytes, 4 % de monocytes, 56 % de leucoblastes).

Pq = 29.000

● COAGULATION

T.P. = 60 % T.H. = 3'45" T.T. = 22" (20")

T.C.A. = 43" Fibrinogène = 3 g/l.

● IONOGRAMME

NA^+	K^+	Cl^-	RA	CA^{++}	PROT.	UREE	CREAT.	GLYC.
131	3,5	98	30	2,14	64	3,4	94	6,3

L'exploration, par une incision de Mac Burney, révèle une tuméfaction ; on est amené à faire une laparotomie médiane pour pouvoir pratiquer l'exérèse d'une volumineuse masse pseudo-tumorale latéro-caecale droite, englobant un appendice abcédé (avec réaction péritonéale localisée). Un drainage est mis en place au moyen d'un drain de Monod et d'une lame sortant par l'incision de Mac Burney.
Aucune infiltration leucoblastique de la pièce opératoire n'est retrouvée à l'examen microscopique.

Les suites :

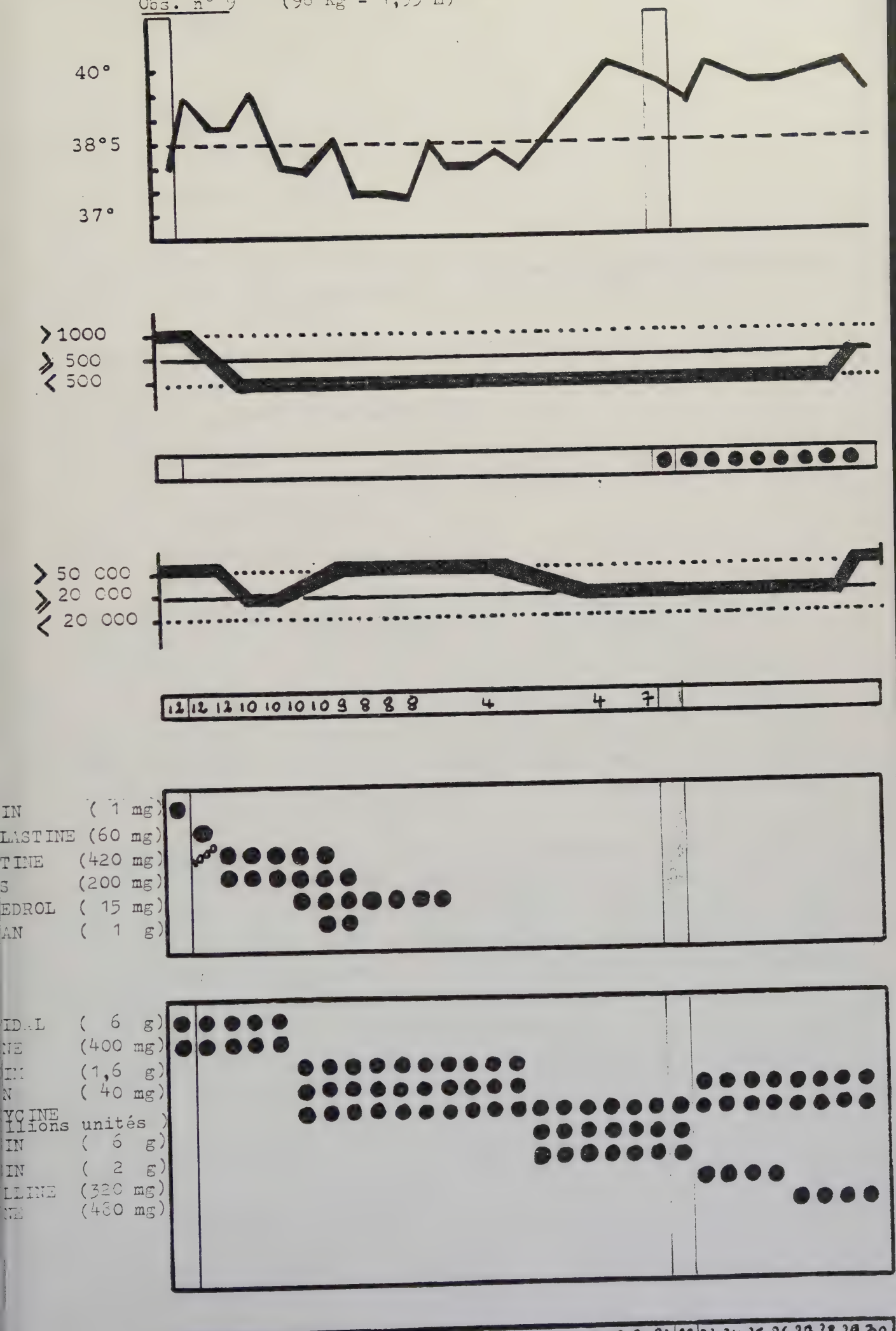
● Immédiates : sont d'ordre infectieux.
Le malade ne pose aucun problème chirurgical particulier malgré les difficultés de l'exérèse ; par contre, une septicémie à Pyocyanique se déclare. L'antibiothérapie adaptée négative les hémocultures mais ne permet pas d'obtenir l'apyrexie, et ceci malgré l'association aux transfusions de concentrés leucocytaires.

- A moyen terme : sont d'ordre hématologique.

33 jours après le début du traitement antimitotique, le malade sort de la phase neutropénique, mais les cellules périphériques sont malignes.

Il meurt le 24.10.1979 d'une hémorragie cérébro-méningée lors d'une ultime tentative de traitement antimitotique.

Obs. n° 9 (96 Kg - 1,93 m)



Obs. n° 10

Monsieur J. PRI...

Dossier n° 2481/79

Né en 1950, il est atteint d'une leucémie aigüe lymphoblastique (type T) que l'on diagnostique à la fin du mois d'Août 1979.

- Il entre dans le service le 14.09.1979 : il est fébrile, présente une perte de poids ; il est porteur d'une hépatomégalie et d'adénopathies diffuses. La numération sanguine montre :

6.400 G.B. dont 89 % d'éléments leucoblastiques
2.800.000 G.R. avec 82 g/l d'hémoglobine
77.000 plaquettes.

Il se plaint uniquement d'une asthénie.

- La chimiothérapie d'induction a lieu du 20.09.1979 au 25.09.1979 ; la courbe de température est brisée par l'antibiothérapie et la corticothérapie ; le début de la période cytopénique se passe bien.

- Le 24.09.1979 : on remarque une chute du fibrinogène à 1 g/l et du nombre de plaquettes à 22.000 par microlitre, chute que l'on compense, redoutant une C.I.V.D. (les P.D.F. sont à 10 milligrammes par litre).

- Le 30.09.1979, au soir : il se plaint de douleurs dans le bas ventre, vives, surtout dans la fosse iliaque droite, évoluant par accès paroxystiques intenses. Il présente une diarrhée aigüe, une diminution des gaz. La courbe thermique s'élève. L'examen retient une masse du flanc droit, et une défense du même côté, le toucher rectal est douloureux à droite. L'A.S.P. objective une matité radiologique à droite et des images de dilatation gazeuse de la fosse iliaque droite.
On évoque cliniquement les diagnostics de péritonite sur appendicite ou de colite nécrosante.

- Une laparotomie est réalisée le 01.10.1979, à 14 heures.

BILAN PRE-OPERATOIRE

● N.F.

G.R. = 2.990.000 Hb = 83

G.B. = 600 (100 % lymphocytaires)

Pq = 35.000

● COAGULATION

T.P. = 29 % T.H. = 2'55" T.T. = 22" (20")

T.C.A. = 51" Fibrinogène = 5 g/l.

● IONOGRAMME

NA^+	K^+	Cl^-	RA	PROT.	UREE	CREAT.	GLYC.
129	4,0	94	26	58	5,9	96	5,9

On découvre un volumineux hématome du caecum avec aspect nécrotique macroscopique indiscutable.
Une hémicolectomie droite (débordant de 15 cm sur l'iléon terminal, de 10 cm sur le transverse) est effectuée. La continuité n'est pas rétablie : on fait une iléostomie et une colostomie transverse terminales. Le drainage comporte deux silastics dans le décollement colo-pariétal, et un gros drain dans le cul-de-sac de Douglas.

Les suites immédiates sont d'emblée compliquées :

● Au premier jour : par une C.I.V.D. (les plaquettes chutent à 25.000, le fibrinogène à 0,9 g/l, le taux de prothrombine à 14 %, tandis ques les P.D.F. sont supérieurs à 100 mg/l), sur laquelle le traitement habituel n'a qu'un succès très relatif.
Le malade est toujours en neutropénie profonde.

● Au deuxième jour : par un syndrome infectieux (température à 39,5°, pneumopathie bilatérale avec hypoxie progressive malgré la mise

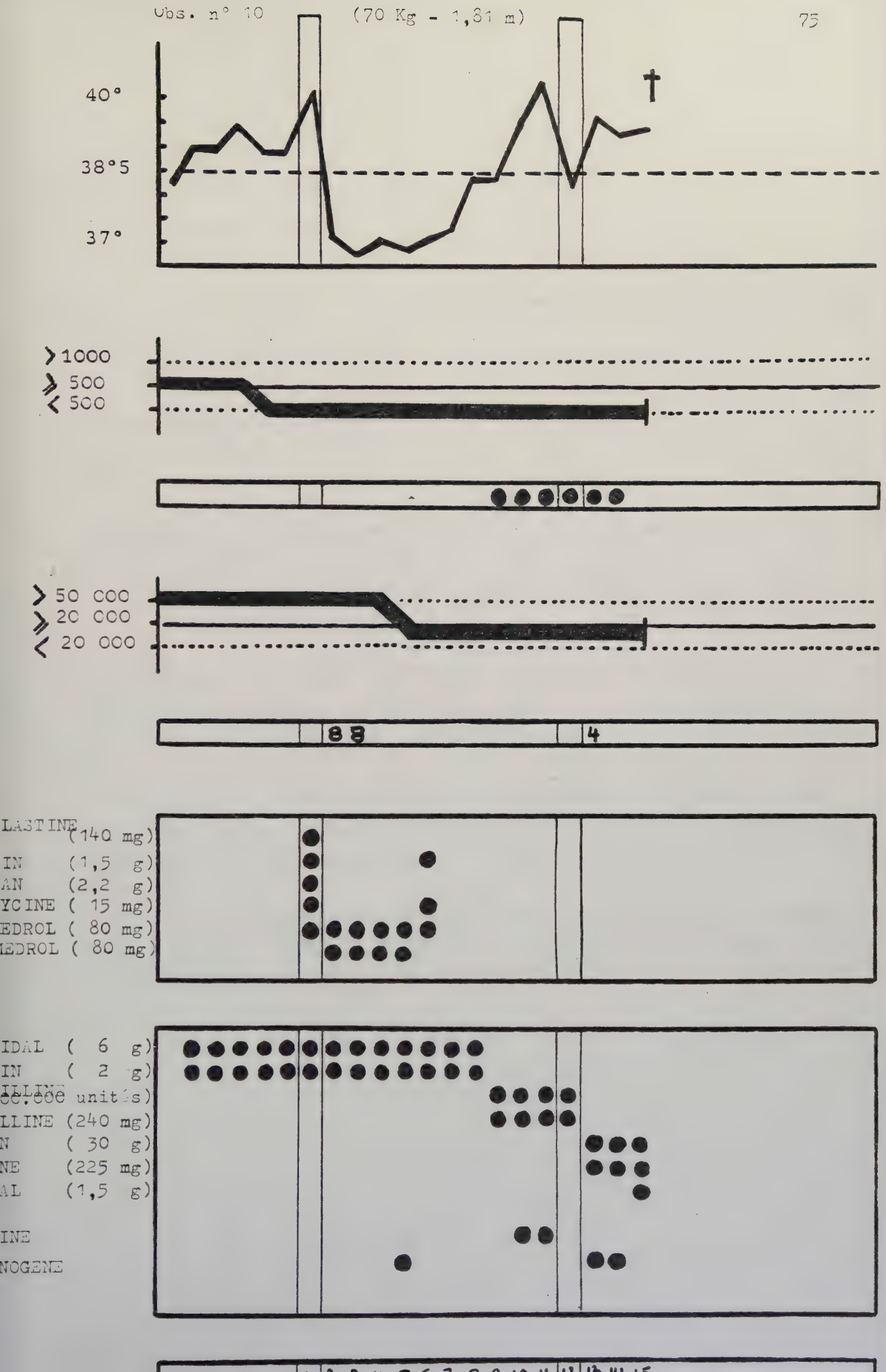
sous assistance ventilatoire, ictère, hémocultures positives à Pyocyanique ; émission, par les drains abdominaux, d'un liquide sanglant avec présence de bacilles gram négatif au microscoque) malgré une antibiothérapie adaptée et des transfusions de concentrés leucocytaires.

• Le troisième jour, au matin, le malade décède par hypoxie réfractaire, anoxie généralisée, arrêt cardio-respiratoire.

- L'examen cytologique de la pièce opératoire montre une infiltration hémorragique massive de la paroi caecale, sans signe de colite nécrosante, une pullulation microbienne péri-vasculaire du caecum et du mésocolon. On ne retient aucune infiltration leucoblastique de la moelle ni des ganglions abdominaux examinés.

- § -

Obs. n° 10 (70 Kg - 1,81 m)



Obs. n° 11

Monsieur R. CHA...

Dossier n° 1644/77

Né en 1923, il est atteint, en Décembre 1977, d'une leucémie aigüe myéloblastique (type M 1). Il reçoit successivement deux traitements d'induction du 07 au 12.12.1977, puis du 23 au 27.01.1978.

- Hospitalisé le 02.02.1978, il est fébrile et vomit. Il se plaint de douleurs abdominales, de diarrhée. Il est neutropénique et thrombopénique, sous couverture antibiotique.

- Le 04.02.1978, la fièvre persiste ; les coprocultures sont positives (à E. COLI, KLEBSIELLA et CANDIDA ALBICANS), les hémocultures à E. COLI. Le cliché pulmonaire objective des opacités bilatérales et des images infiltratives des deux champs.

- Le 05.02.1978 : la température diminue sous antibiothérapie adaptée. L'abdomen est météorisé, douloureux au niveau de la fosse iliaque droite. Le toucher rectal et l'A.S.P. sont sans anomalie.

- Le 06.02.1978 : le malade est en apyrexie mais il est dyspnéique, sa tension artérielle s'effondre, son pouls s'accélère (la pression veineuse centrale est normale). Les examens biologiques montrent une acidose métabolique.
On évoque un choc septique à point de départ abdominal. Une intervention chirurgicale est tentée le 06.02.1978, au soir, en pleine période de cytopénie profonde.

BILAN PRE-OPERATOIRE

● N.F.

G.R. = 2.690.000 Hb = 71 Ht = 0,23

G.B. = 400 (100 % lymphocytaires)

Pq = 15.000

● COAGULATION

T.P. = 63 % T.H. = 2'40" T.T. = 20"

T.C.A. = 40"

● IONOGRAMME

NA^+	K^+	Cl^-	RA	CA^{++}	P	PROT.	UREE	CREAT.	GLYC.
132	3,2	107	18,5	2,30	0,70	56	7	90	14

La laparotomie exploratrice montre une colite nécrosante touchant tout le colon droit et le colon transverse dont elle déborde l'angle gauche. Une colectomie est tentée sous perfusion de plaquettes, emportant 30 cm d'intestin grêle et s'arrêtant à la partie supérieure du colon sigmoïde. Après une hémostase difficile, on réalise une iléostomie et une colostomie terminales.
Le drainage est assuré par deux lames (une dans le cul-de-sac de Douglas, l'autre dans le décollement colo-pariétal gauche). Pas d'envahissement leucoblastique de la pièce opératoire.

Les suites immédiates : sont difficiles

● Au deuxième jour : le malade présente une atélectasie pulmonaire droite, un syndrome infectieux majeur : E. COLI présent dans les hémocultures et le L.C.R.

● Au septième jour : malgré l'antibiothérapie adaptée, et la normalisation du nombre de P.N. circulants, la fièvre persiste, le L.C.R. n'est pas stérilisé. Le malade présente des troubles de conscience et

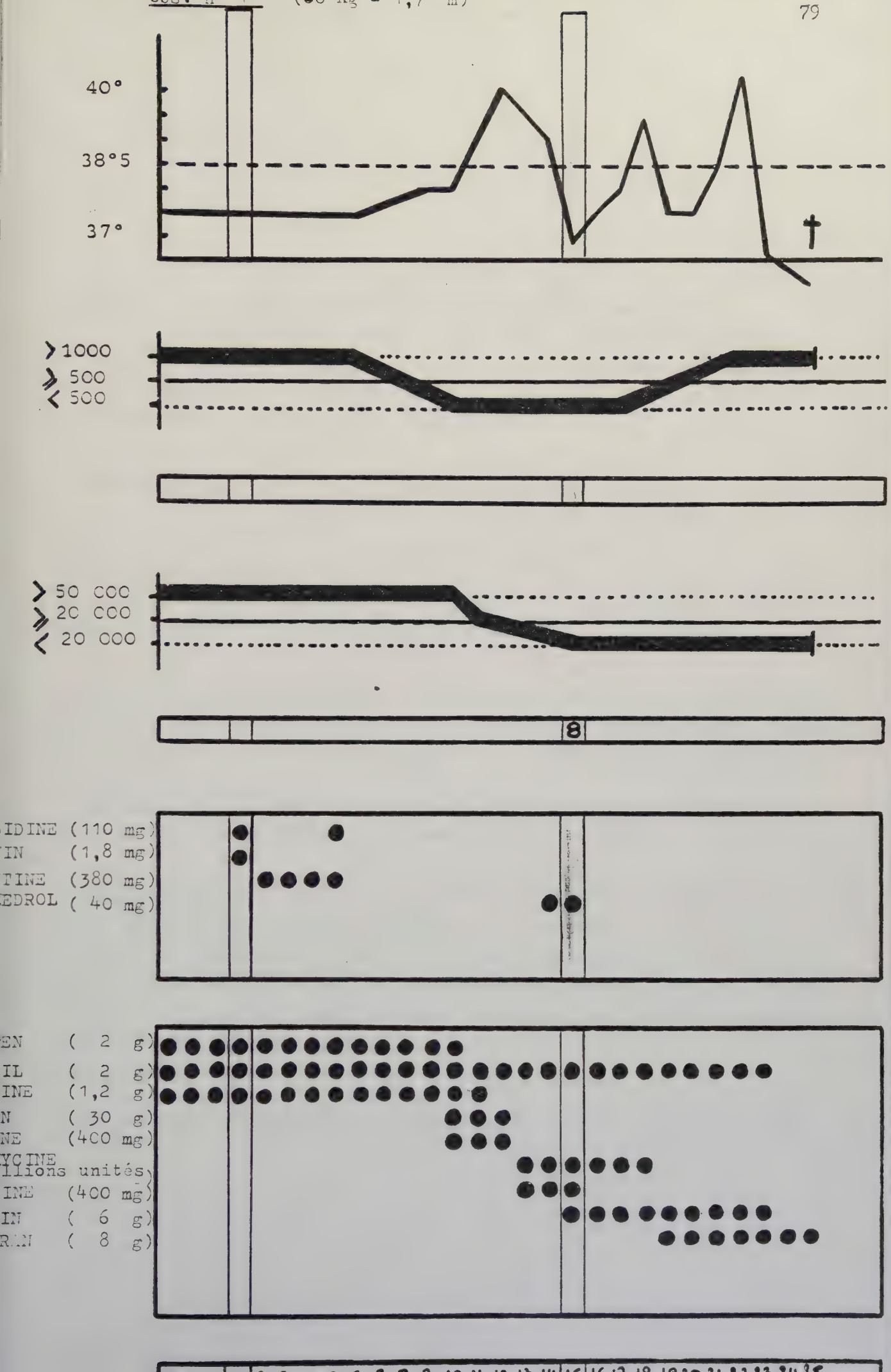
l'état hémodynamique se détériore malgré la DOPAMINE.

• Au neuvième jour : le processus de nécrose récidive et est visible au niveau des deux orifices de stomie.

Le malade décède par choc septique au dixième jour.

- § -

Obs. n° 11 (68 Kg - 1,71 m)



Obs. n° 12

Monsieur A. MaB...

Dossier n° 2202/79

Né en 1948, d'origine tunisienne, on découvre qu'il est atteint d'une leucémie myéloïde chronique acuitisée d'emblée (chromosome Philadelphia positif) en Janvier 1979. Un traitement d'induction est entrepris le 20.01.1979, qui s'accompagne d'un syndrome de C.I.V.D. le 23.01.1979, et permet d'obtenir une aplasie thérapeutique au début du mois de Février.

- Le 21.02.1979 : le bilan de coagulation est normal.
La numération sanguine montre la présence de 60.000 globules dont 88 % sont des cellules leucoblastiques.
Le malade est fébrile (39°), on n'a aucune documentation ni clinique ni bactériologique pour cette température : l'examen clinique est normal en dehors d'une splénomégalie à deux travers de doigts.

- Une nouvelle chimiothérapie d'induction est entreprise du 22.02.1979 au 28.02.1979, le début de la période critique se déroule sans incident. On transfuse des plaquettes en raison des antécédents de coagulopathie.

- Le 02.03.1979 : le malade se plaint de douleurs abdominales diffuses, spontanées, s'accompagnant de nausées et de ralentissement du transit.

- Le 05.03.1979 : il n'a pas de fièvre sous protocole antibiotique aveugle. Il ne pose pas de problème hémodynamique. L'abdomen est météorisé, diffusément douloureux, tendu ; il présente une douleur vive lors de la manoeuvre de décompression, le ventre demeure souple. Un A.M.G. s'est installé et le malade vomit. L'A.B.P. objective une grisaille diffuse du cliché et des niveaux liquides.
On porte le diagnostic clinique d'occlusion aigüe.

L'intervention chirurgicale a lieu le 05.03.1979, au soir, en urgence.

BILAN PRE-OPERATOIRE

● N.F.

G.R. = 2.860.000 Hb = 84 Ht = 0,25

G.B. = 300 (100 % lymphocytaires)

Pq = 20.000

● COAGULATION

T.P. = 57 % T.H. = 3'50" T.T. = 21" (31")

T.C.A. = 49" Fibrinogène = 4,1 g/l

● IONOGRAMME

NA^+	K^+	Cl^-	RA	CA^{++}	P	PROT.	UREE	GLYC.
138	4,0	100	24	2,15	1,30	61	7,5	14

La laparotomie montre un hémopéritoine (500 cm3) sans origine macroscopique évidente, de multiples pétéchies sur l'intestin grêle et le colon, une vésicule remaniée.

On réalise :

- une splénectomie (rate de 555 g., sans rupture ni infarctus, sans infiltration leucoblastique à l'examen cytologique).
- Une cholécystectomie (l'aspect histologique de la pièce est celui d'une cholecystite sub-aigüe).

L'hémostase est satisfaisante sous transfusion de plaquettes.

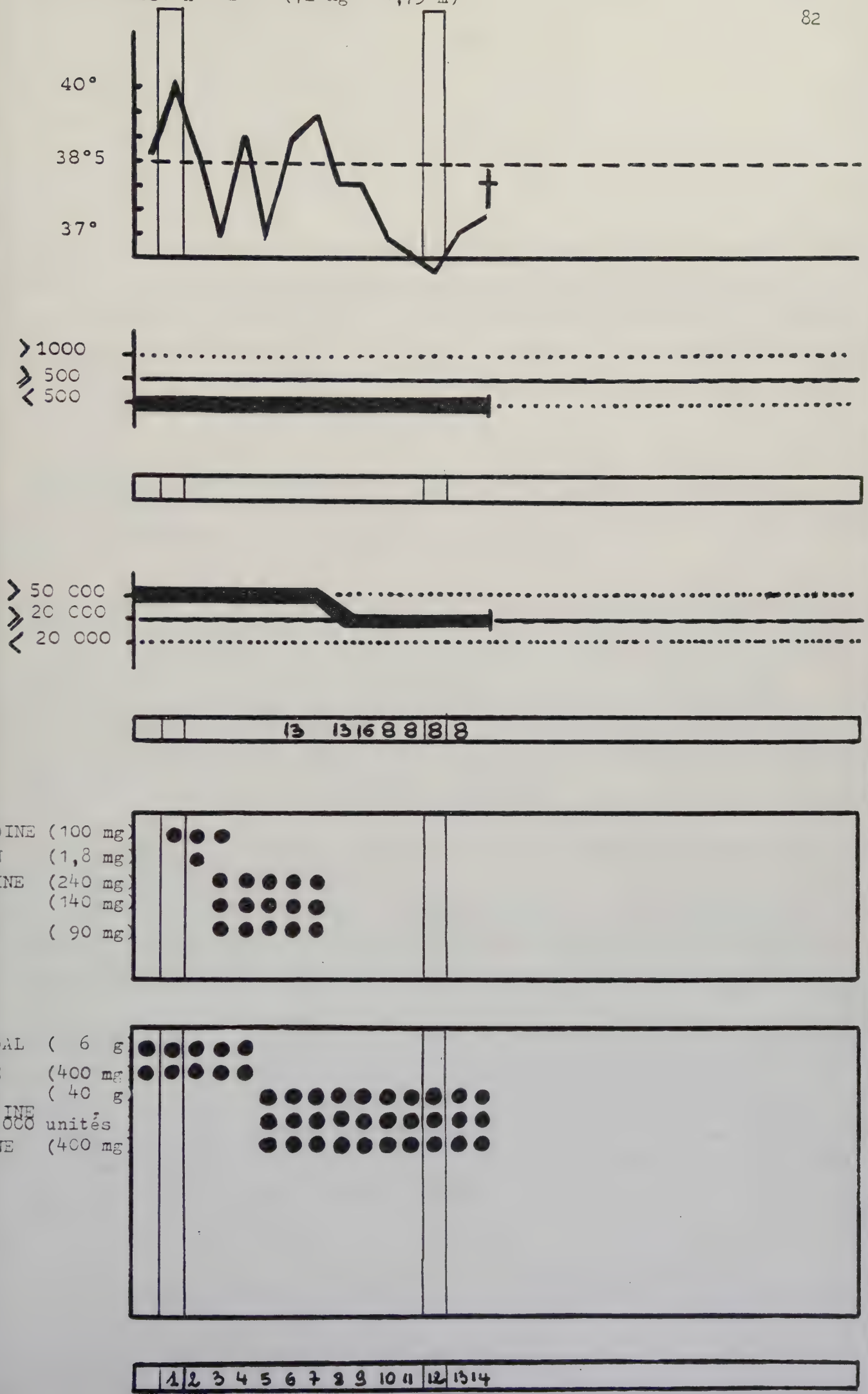
On laisse en place un drain d'Eschman n° 28 dans la loge splénique, une lame de Yeats dans le hiatus de Winslow.

Les suites sont immédiatement perturbées :

- par un syndrome hémorragique : écoulement sanglant par les drains.
- Par des troubles de conscience, évoluant vers le coma.
- Par des troubles métaboliques : hypoglycémie majeure vers 1 millimole par l.
- Par un collapsus cardio-vasculaire.

Le malade décède au 2ème jour post-opératoire ; une ponction post-mortem de L.C.R. faite en sous-occipitale se révèle indiscutablement hémorragique.

Obs. n° 12 (72 Kg - 1,75 m)



Obs. n° 13

Monsieur R. BOU...

Dossier n° 2485/79

Né en 1947, il est hospitalisé à la fin du mois de Septembre 1979, atteint d'une leucémie aigüe lymphoblastique (type L 2 : non B, non T). Il est fébrile ; l'examen clinique montre des signes tumoraux : hépato-splénomégalie, adénopathies multiples. Il présente une anémie à 85 g/l d'hémoglobine, et un envahissement périphérique massif : 90 % de cellules leucoblastiques avec 2.760 globules blancs.

- La chimiothérapie d'induction a lieu du 02.10.1979 au 06.10.1979, elle s'accompagne d'une chute brutale des globules blancs à 400 tandis que la fièvre disparait sous antibiothérapie aveugle.

- Le 05.10.1979 : malgré des transfusions de concentrées plaquettaires, l'Héparine et le fibrinogène, un tableau de C.I.V.D. jusqu'alors latent apparait (prothrombine = 48 % - fibrinogène = 1,5 g/l - P.D.F. supérieurs à 640 mg/l) : hémorragie au fond d'oeil et scotome de l'oeil droit.
Le malade se plaint de douleurs abdominales d'abord épigastriques puis diffuses, s'accompagnant d'un discret météorisme, d'émission de selles avec faux besoins, d'une raréfaction des gaz.

- Le 06.10.1979 : la température est à 40°, on change à l'aveugle le protocole d'antibiothérapie.
La diurèse s'effondre (passant de 6 l à 0,5 L par 24 heures) malgré le recours au FUROSEMIDE ; sans signe de choc, sans anomalie cytochimique des urines. .

- Le 07.10.1979 : il présente un syndrome abdominal aigu, avec douleurs vives et diffuses, diarrhée sans méloena, météorisme et défense. Le toucher rectal est sans anomalie, l'A.S.P. , le cliché thoracique et l'urographie intra-veineuse sont normaux. Les signes cliniques prédominant dans la fosse iliaque droite, on évoque les diagnostics de colite nécrosante ou d'hématome pariétal colique.

- Le 08.10.1979 : une septicémie à E. COLI se déclare, la température reste élevée sous antibiotiques et transfusions de concentrés leucocytaires. L'anurie persiste, le malade est dialysé ; les examens biologiques sont en faveur d'une persistance de la C.I.V.D.

- Le 09.10.1979 : on note une distension abdominale majeure, sans signe formel d'occlusion (pas de silence, pas de niveaux liquides à l'A.S.P) que n'amende pas le traitement médical (sondes gastrique et rectale). On retient une défense abdominale généralisée.

Une laparotomie exploratrice est décidée, elle a lieu le 09.10.1979, au soir.

BILAN PRE-OPERATOIRE

● N.F.

G.R. = 1.600.000 Hb = 77 Ht = 0,23

G.B. = 1.600 (30 % de lymphocytes, 10 % de monocytes, 60 % de P.N.)

Pq = 20.000

● COAGULATION

T.P. = 60 % T.H. = 4'15" T.T. = 24" (19")

T.C.A. = 59" Fibrinogène = 4,5 g/l

● IONOGRAMME

NA^+	K^+	Cl^-	RA	CA^{++}	PROT.	UREE	CREAT.
125	5,1	93	20	2,09	57	13,5	302

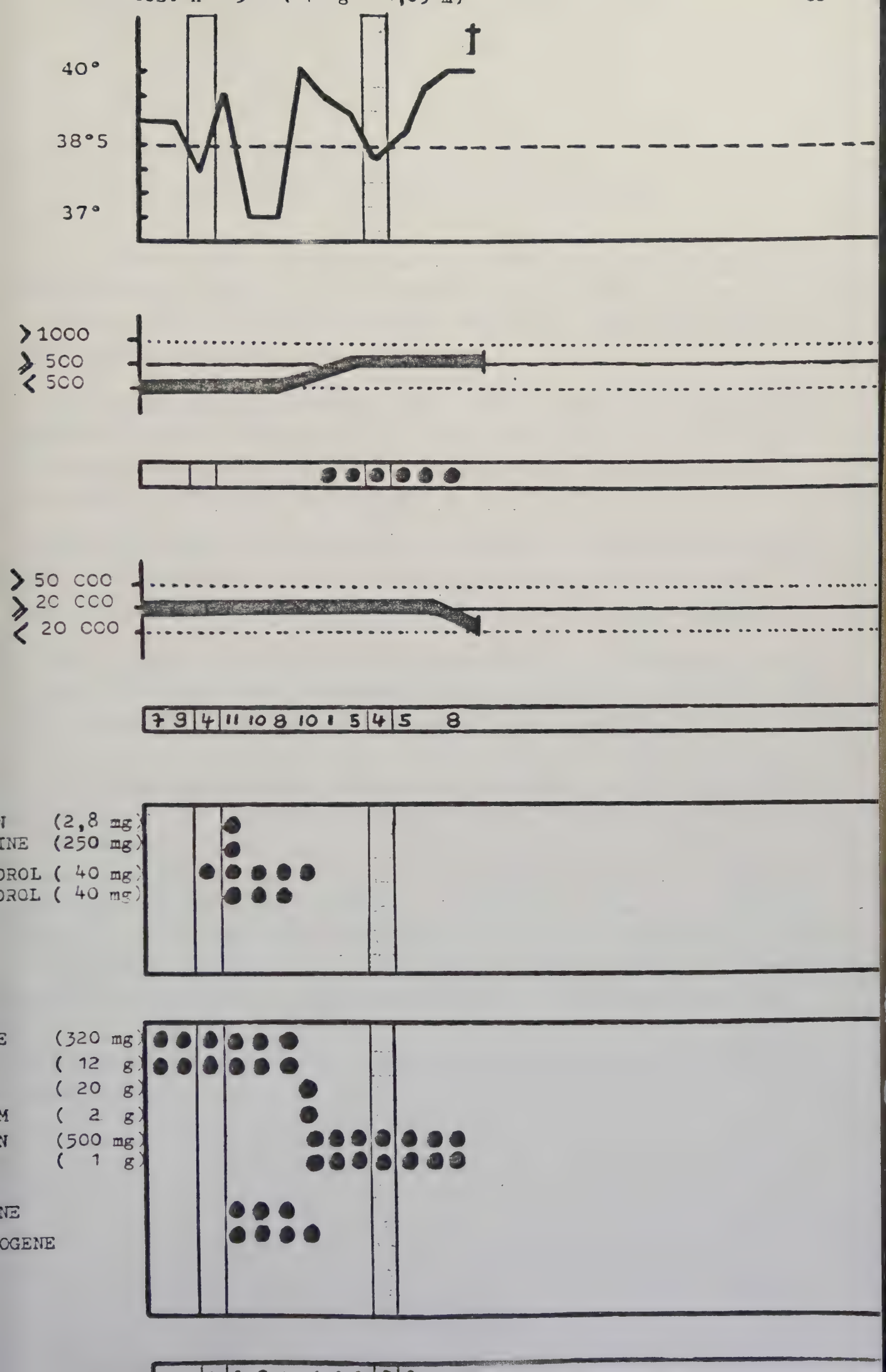
L'examen macroscopique ne révèle rien, hormis une ascite rosée, un grêle légèrement distendu et présentant des pétéchies sur toute sa longueur.

Les suites immédiates sont difficiles :

- La fièvre persiste, le malade est laissé sous assistance ventilatoire
- Le premier jour : une septicémie à Streptocoques se déclare.
- Au deuxième jour : l'anurie ne régresse pas ; un état de choc s'installe ; le malade présente des troubles de conscience évoluant vers le coma. La C.I.V.D. persiste également.
- Il décède au quatrième jour post-opératoire.

L'autopsie réalisée ne permet de déceler :

- Aucune infiltration leucoblastique (foie - rate - ganglion).
- Aucun foyer infectieux caractérisé abdominal.
  Le foie est siège de cholestase (les voie biliaires sont libres), les poumons d'une aspergillose intra-vasculaire diffuse.


40°
38°5
37°
t
> 1000
≥ 500
< 500
> 50 000
≥ 20 000
< 20 000
7 9 4 11 10 8 10 1 5 4 5 8
(2,8 mg)
INE (250 mg)
OROL (40 mg)
OROL (40 mg)
E (320 mg)
(12 g)
(20 g)
M (2 g)
N (500 mg)
(1 g)
NE
OGENE

Obs. n° 14

Monsieur G. BER...

Dossier n° 2299

Né en 1948, il présente en Avril 1979 une leucémie aigüe myéloblastique (type M 5). Une chimiothérapie d'induction, deux cures de consolidation et cinq traitements d'entretien permettent d'obtenir une rémission complète pendant 10 mois.

- Il est hospitalisé en Février 1980 : il est hyperleucocytaire (45.000 éléments), et le myélogramme montre une rechute médullaire (27 % de cellules leucoblastiques). Un nouveau traitement antimitotique est administré du 08.02 au 13.02.1980.

- Du 13.02.1980 au 21.02.1980 : la température est élevée, en relation avec une septicémie à Staphylocoques epidermidis qui guérit sous antibiothérapie adaptée et transfusions de concentrés leucocytaires.

- Dès le début du traitement, le malade signale des brûlures gastriques. A partir du 25.02.1980, l'alimentation est uniquement parentérale car il présente une intolérance alimentaire impressionnante.

- Le 05.03.1980, au soir, alors que la période de neutropénie profonde persiste, il ressent brutalement une douleur épigastrique violente, transfixiante. Il est agité, la température a chuté brusquement au dessous de 36°. Le pouls est à 120 ; la tension artérielle, la pression veineuse centrale sont normales ; la diurèse est conservée. L'examen retient une défense dans l'épigastre. L'A.S.P. ne montre aucune anomalie. L'indication opératoire est posée sur le diagnostic clinique de perforation ulcéreuse (avec décharge bactériémique à germes gram négatif).

Une laparotomie exploratrice est réalisée dans la nuit du 05.03. au 06.03.1980 :

BILAN PRE-OPERATOIRE (FAIT LE 05.03.1980, AU MATIN)

● N.F.

G.R. = 3.200.000 Hb = 92 Ht = 0,26

G.B. = 700 (62 % de P.N., 2 % de P. Eosinophiles, 2 % de P. Basophiles, 34 % de lymphocytes)

Pq = 65.000

● COAGULATION

T.P. = 60 % T.H. = 3'15" T.T. = 21" (22")

T.C.A. = 32" Fibrinogène = 3 g/l

● IONOGRAMME

NA^+	K^+	Cl^-	RA	PROT.	UREE	CREAT.
123	3,2	90	20	67	4,4	55

Le chirurgien ne découvre aucune anomalie à l'examen ventre ouvert.

Les suites

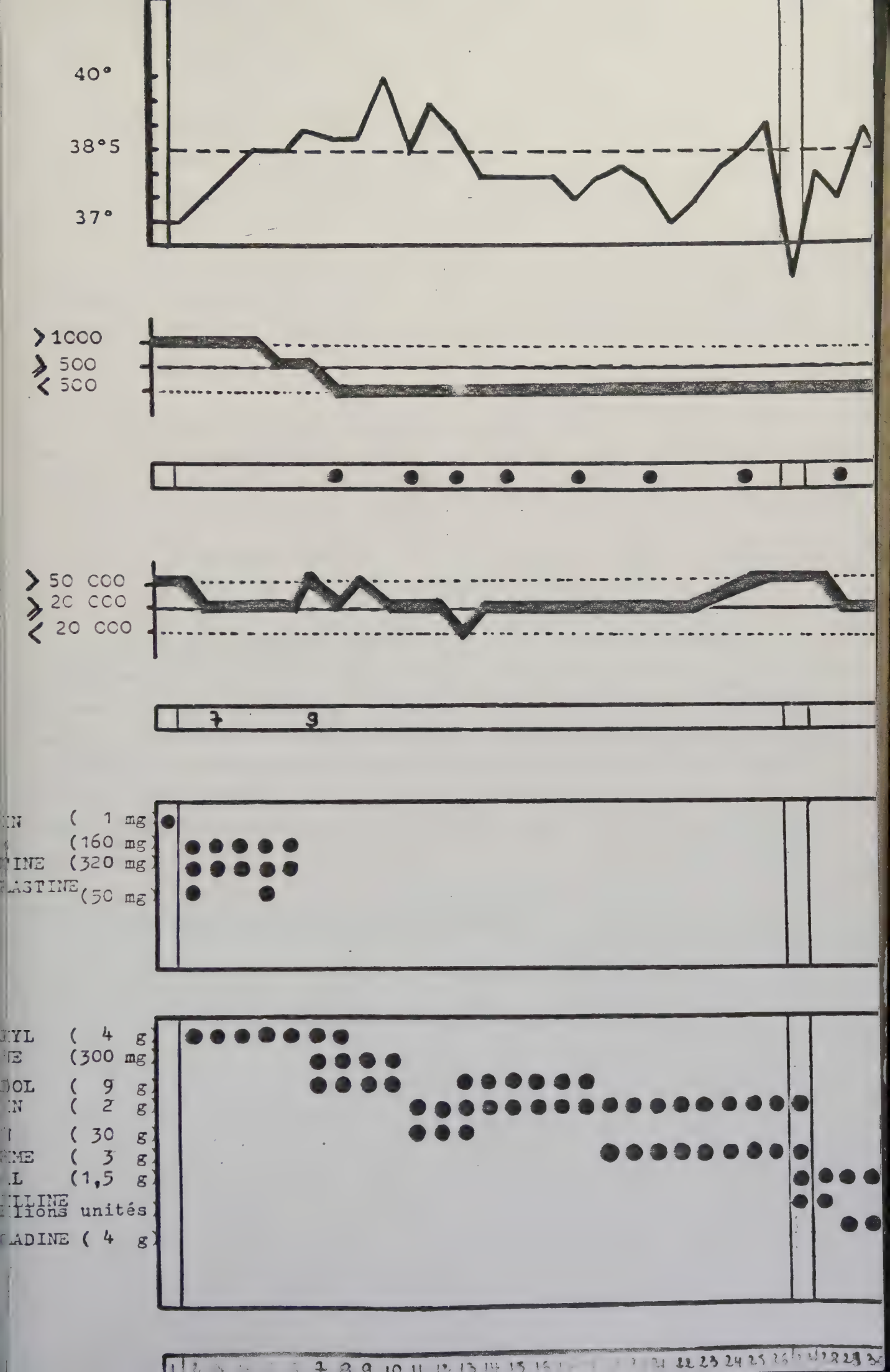
● immédiates : sont marquées par une absence de réveil. En service de réanimation on découvre une acidose majeure (pH = 7 - RA = 4 millimoles/l) d'origine lactique (lactacidémie supérieure à 25 millimoles/l - normale inférieure à 2,2) dont l'origine n'a pu être déterminée avec certitude. L'épuration extra-rénale apporte une amélioration spectaculaire autant sur le plan biologique que clinique.

● A moyen terme : le malade a une numération sanguine normalisée ; il est en apyrexie, il n'a pas présenté de complication chirurgicale post-opératoire. L'état général est excellent.

. Au 33ème jour : il fait une deuxième rechute de son hémopathie.

● A long terme : après une brève amélioration, il connait une troisième rechute en Juillet 1980, et décède lors d'une ultime poussée leucoblastique en Août 1980.

- § -


40°
38°5
37°
> 1000
≥ 500
< 500
> 50 000
≥ 20 000
< 20 000
7
9
IN (1 mg)
(160 mg)
TINE (320 mg)
LASTINE (50 mg)
YL (4 g)
E (300 mg)
OL (9 g)
N (2 g)
I (30 g)
ME (3 g)
L (1,5 g)
LLINE
lions unités)
LADINE (4 g)
1 2 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Obs. n° 15

Monsieur J. BES...

Dossier n° 3094/1980

Né en 1943, sans passé pathologique, il est victime d'un accident de circulation le 08.08.1980. Les jours qui suivent, il se plaint de douleurs dorsales et lombaires (le bilan radiologique est normal), il se sent fatigué.

- Il consulte son médecin traitant le 16.08.1980 : il présente des malaises, des sensations de vertige, notamment en orthostatisme. Il est pâle, ses conjonctives sont décolorées. Sa température est à 38,5°, sa tension à 13, son pouls non accéléré. Une numération sanguine montre :

  3.110 globules blancs - 1.200.000 globules rouges avec une hémoglobine à 42 g/l et un hématocrite à 0,12.

- Il est examiné le 18.08.1980 en service d'urgence chirurgicale. L'abdomen est diffusément douloureux, on palpe un globe vésical ; les fosses lombaires sont libres. Il n'y a pas de météorisme, le ventre est souple. Le toucher rectal est douloureux mais ne laisse pas de sang sur le doigtier. La tension artérielle n'est pas modifiée. L'A.S.P. ne révèle aucune anomalie.
Les diagnostics d'hématome rétropéritonéal ou de rupture de rate sont avancés.

- Une laparotomie exploratrice est réalisée le 18.08.1980, au soir :

BILAN PRE-OPERATOIRE

● N.F.

Ht = 0,10

● COAGULATION

T.P. = 77 % T.H. = 5'05" T.T. = 22" (20")

T.C.A. = 37" Fibrinogène = 3,4 g/l

● IONOGRAMME

NA^+	K^+	Cl^-	RA	CA^{++}	P	PROT.	UREE	CREAT.	GLYC.
137	4,9	101	25	2,23	1,15	70	8,8	122	6,8

On ne découvre pas d'hémopéritoine, ni d'hématome rétropéritonéal il existe par contre une splénomégalie à 3 travers de doigts, non rompue. On s'abstient de splénectomie, mais l'on fait un myélogramme.

Les suites

● Immédiates : sont simples. Aucun problème post-opératoire. Le malade est transféré en service d'hématologie au 3ème jour :

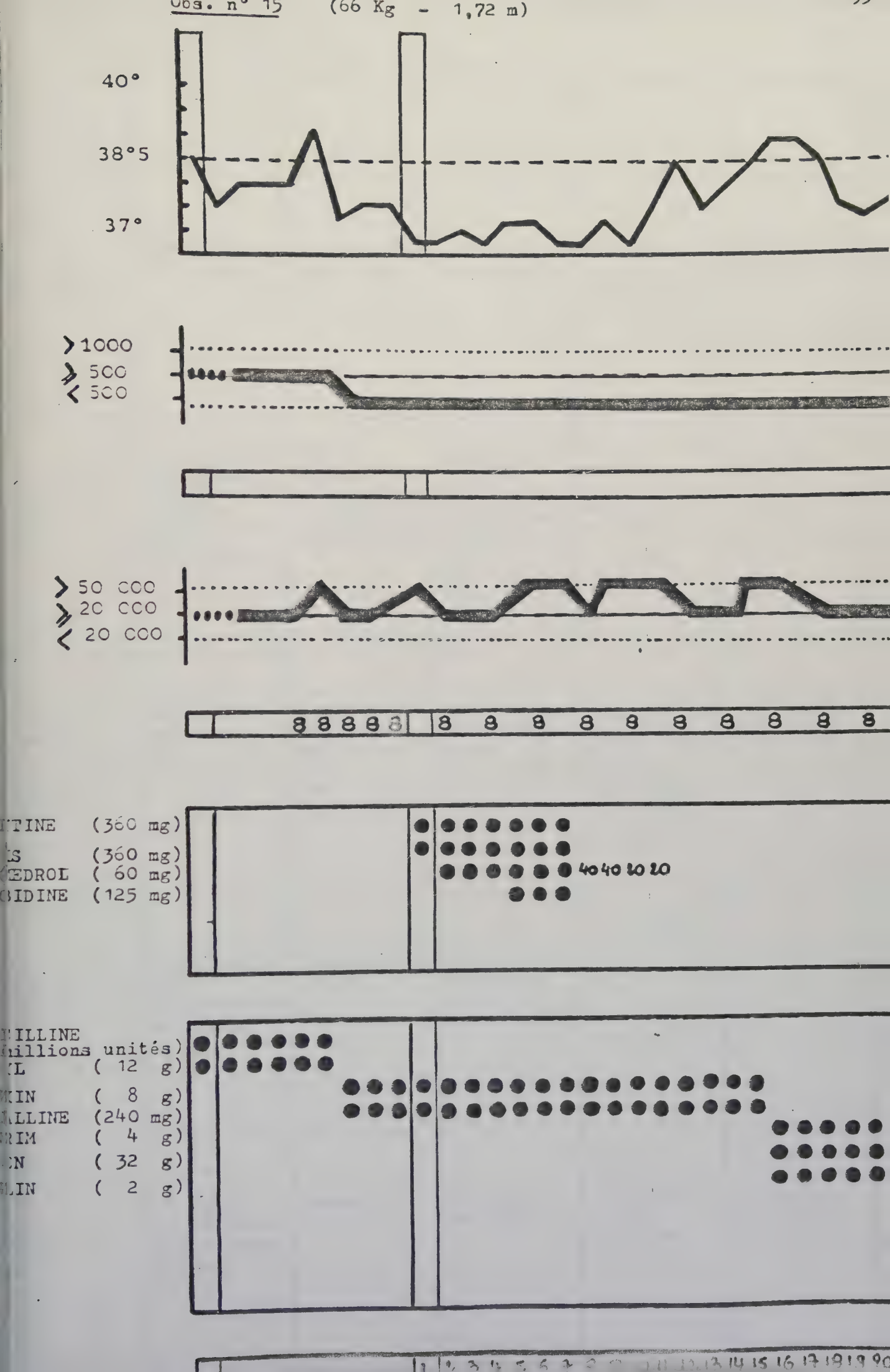
- une numération montre alors : 2.000 globules blancs dont 40 % de P.N. et 8 % de leucoblastes - 30.000 plaquettes. Le myélogramme et la biopsie médullaire permettent le diagnostic de leucémie aigue indifférenciée.
- L'état général est bon, le transit a repris, le malade s'alimente normalement. L'examen clinique ne retient aucun signe péjoratif hématologique.

Au 9ème jour : la cicatrice est parfaite, on enlève un fil sur deux. On commence la chimiothérapie d'induction.

• A moyen terme : la cytopénie thérapeutique se déroule sans incident majeur (on note un épisode fébrile en rapport avec une septicémie à Streptocoques régressant rapidement sous antibiothérapie adaptée) des concentrés plaquettaires sont transfusés à titre préventif. Le malade quitte le service le 22.09.1980.
Il est actuellement vivant en rémission complète.

- § -

Obs. n° 15 (66 Kg - 1,72 m)



servation	1 H. 62 ans	2 H. 54 ans	3 F. 36 ans	4 F. 81 ans	5 H. 23 ans
IE & ETAT	Agranulocytose aigüe	Agranulocytose aigüe	Agranulocytose aigüe	Pancytopénie par insuffisance médullaire	L.A.M. (M 1) en induction
OME QUE	Douleurs de l'hypocondre droit. Défense locale. Température	Tableau "batard, douloureux et fébrile de la F.I.D.	Douleurs de la F.I.D. puis diffuses - AMG - ventre souple - état de choc	Abcès du creux ischio-rectal - occlusion	Abcès du creux ischio-rectal.
OPERA- PRE- TOIRE	Lap. exploratrice (PN 0 Pq 31.000)	Incision de Mac Burney, appendicectomie (PN 0 Pq 360.000)	Laparotomie appendicectomie PN 11.000 Pq 600.000	Anus iliaque gauche. Parage. Méchage. (PN 2.000 Pq 25.000)	Parage - Méchage (PN 200 Pq 22.000)
OSTIC OPE- RE ET OGIQUE	(Hépatomégalie) Hépatite infectieuse ?	Appendicite aigüe	Abcès appendiculaire Péritonite généralisée		
IE ES	12 H (arrêt cardio-respiratoire).	Vivant à 9 mois	Vivante à 44 mois	4 mois ½ (choc septique)	Vivant à 22 mois

servation	6 H. 32 ans	7 F. 32 ans	8 F. 67 ans	9 H. 23 ans	10 H. 29 ans
IE & ETAT	L.A.M. en consolidation	L.M.C. acuitisée en consolidation	L.A.M. (M 5) en induction	L.A.M. (M 2) en consolidation	L.A.L. (type T) en induction
OME QUE	Douleur de l'hypocondre gauche défense locale - pas de température	Augm. du volume de rate douleur abdominale - chute de TA	Collapsus - douleur de hypocondre gauche - défense - douleur lors de la décompression Pas de température	Douleurs para ombilicales droites, puis Mac Burney sensible et plastron dans F.I.D. 40°	Douleurs dans F.I.D. Diarrhée ; défense et masse du flanc droit.
OPERA- PRE- TOIRE	Laparotomie: splénectomie. (PN 400 Pq 24.000)	Laparotomie: splénectomie. (PN 0 Pq 114.000	Laparotomie: splénectomie. (PN 50 Pq 28.000)	Incision de Mac Burney puis LAP. médiane : ablation masse englobant appendice (PN 170 Pq 29.000	Laparotomie : hémicolectomie D sans rétablissement (PN 0 Pq 35.000)
OSTIC OPE- RE ET OGIQUE	Splénomégalie non fissurée envahie	Splénomégalie non fissurée envahie	Splénomégalie, rompue non envahie. hémopéritoine	Abcès appendiculaire Péritonite localisée	Hématome de la paroi caecale. Nécrose colique.
E S	24 H. (infarctus hépatique envahissement leucoblastique)	3 jours (hémorragie cérébro-méningée).	Vivante à 19 mois	19 jours (hémorragie cérébro-méningée)	3 jours (pneumopathie anoxie, arrêt cardiaque, CIVD)

Observation	11 H. 55 ans	12 H. 31 ans	13 H. 32 ans	14 H. 32 ans	15 H. 37 ans
ADIE & ETAT	L.A.M. (M1) en induction	L.M.C. acuitisée d'emblée en induction	L.A.L. (L 2) en induction	L.A.M. (M 5) en induction	(L.A. indifférenciée non diagnostiquée avant intervention).
DROME NIQUE	Douleurs dans F.I.D. - diarrhée, météorisme, chute T.A. et température, acidose métabolique.	Douleurs abdominales diffuses, sub-occlusion puis occlusion - ventre souple chute de température	Douleurs abdominales didiffuses, diarrhée, météorisme défense à D. puis généralisée. Température	Douleur épigastrique brutale, violente, transfixiante, chute de température	Douleurs abdominales diffuses - rétention urinaire abdomen souple Apyrexie, (après accident de circulation.)
TE OPERA-RE . PRE-RATOIRE	Laparotomie: colectomie sans rétablissement. (PN 0 Pq 15.000)	Laparotomie: splénectomie cholecystectomie. (PN 0 Pq 20.000)	Laparotomie exploratrice. (PN 960 Pq 20.000)	Laparotomie exploratrice. (PN 450 Pq 65.000)	Laparotomie exploratrice. (hématocrite = 0,10)
GNOSTIC OPE-OIRE ET OLOGIQUE	Colite nécrosante	Hémopéritoine rate : non rompue et non envahie.	Pas de lésion macroscopique	Pas de lésion macroscopique (acidose lactique)	Splénomégalie non rompue
VIE RES	10 jours (choc septique - reprise évolutive du processus de nécrose).	2 jours (hémorragie généralisée)	4 jours (anurie, choc septique, CIVD)	5 mois (récidive leucoblastique).	Vivant à 1 mois ½

6. - LE CADRE ETIOLOGIQUE

Nous venons de décrire l'histoire clinique de 15 malades :

- 4 d'entre eux sont des femmes, 11 sont des hommes.

- Leur âge est très variable, compris entre 22 et 81 ans au moment de la complication chirurgicale.

- Ils ont tous vécu une période critique de neutropénie profonde, s'accompagnant 13 fois sur 15 d'une thrombopénie profonde :

. 3 patients par agranulocytose aigüe (obs. n° 1 - 2 - 3) dont l'origine toxique est très vraisemblable (AMIDOPYRINE - CAPTOPRIL), bien que difficile à prouver formellement, comme il est fréquent de l'observer dans ces enquêtes étiologiques.

. 1 patiente par pancytopénie (obs. n° 4) liée à une insuffisance médullaire.

. 10 patients atteints de leucémie aigüe, lors du traitement antimitotique administré à dose massive qu'il s'agisse de cure d'induction ou de cure de consolidation (obs. n° 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - 11 - 12 - 13 - 14). Nous n'avons jamais rencontré de complication chirurgicale au cours des traitements d'entretien prescrits pend les phases de rémission complète.

Nous n'aborderons pas le problème des produits cytostatiques employés car nous avons l'impression comme d'autres auteurs (39 - 40) que c'est le résultat de leur action (la cytopénie) qui importe, et qu'il est bien difficile d'établir une corrélation claire entre un type de drogue (ou d'association de drogues) et une complication chirurgicale spécifique. Nous remarquerons simplement que 6 malades sur 10 avaient reçu de la METHYL-PREDNISOLONE les jours précédents cette complication.

. 1 patient par leucémie aigüe indifférenciée (obs. n° 15) non diagnostiquée (donc non traitée) au moment du geste opératoire.

Les 14 autres malades ont suivi le même chemin, les conduisant de la découverte d'une hémopathie à une période cytopénique critique pendant laquelle survient une complication chirurgicale qui nécessite une intervention en urgence.

- Quelle que soit l'origine de la neutropénie (associée le plus souvent à une thrombopénie), c'est durant cette phase que se pose le problème chirurgical.

Le tableau suivant (établi à partir de 13 de nos observations exploitables) montre que les signes ayant fait évoquer une pathologie chirurgicale sont survenus régulièrement pendant la neutropénie profonde (inférieure à 500 P.N. par microlitre) ; ce tableau permet également de situer, par rapport au début de la période cytopénique, le jour précis où l'on a fait appel au chirurgien. Il est important de souligner que cette complication surgit n'importe quand au cours de cette période.

Obs. N°	JOUR DE L'APPEL AU CHIRURGIEN	P.N. (éléments par microlitre)	Pq (éléments par microlitre)
1	19	Inf. à 500	Inf. à 50.000
2	9	Inf. à 500	Sup. à 50.000
3	6	Inf. à 500	Sup. à 50.000
5	18	Inf. à 500	Inf. à 20.000
6	2	Inf. à 500	Inf. à 50.000
7	12	Inf. à 500	Sup. à 50.000
8	5	Inf. à 500	Inf. à 20.000
9	18	Inf. à 500	Inf. à 50.000
10	13	Inf. à 500	Inf. à 50.000
11	5	Inf. à 500	Inf. à 20.000
12	12	Inf. à 500	Inf. à 50.000
13	8	Inf. à 500	Inf. à 50.000
14	22	Inf. à 500	Sup. à 50.000

7. - LES DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC CHIRURGICAL

L'avis du chirurgien a été demandé pour ces 15 malades : ils étaient tous en cytopénie, 14 d'entre eux étaient sous couverture antibiotique à dose élevée, 10 avaient reçu des antimitotiques à dose massive les jours précédents, 8 avaient subi une corticothérapie ; pratiquement tous souffraient d'une ou plusieurs affections intercurrentes, et avaient de la fièvre...

Devant la complexité de tous ces éléments, on comprendra aisément la difficile tâche du chirurgien à faire son diagnostic.

71 - Le diagnostic positif

- les cas faciles ne posent aucun problème en ce qui concerne leur reconnaissance ; nous ne ferons que les citer :

abcès des creux ischio-rectaux des observations n° 4 et 5.

- les cas difficiles ont un tout autre intérêt : ils posent le problème du "ventre chirurgical" chez les malades en neutropénie et thrombopénie profondes - 13 de nos patients sur 15 sont concernés.

711 - L'erreur diagnostique

A partir de nos 13 cas, nous proposons le tableau suivant qui met en parallèle le diagnostic cliniquement proposé, et le diagnostic retenu après laparotomie et/ou après examen histologique (pièces opératoires - nécropsies ultérieures éventuelles).

S. N°	DIAGNOSTIC CLINIQUE PROPOSE	DIAGNOSTIC RETENU
SIGNES CLINIQUES PREDOMINANTS DANS LA F.I.D. et le FLANC D.		
2	Appendicite	Appendicite aigüe
3	Occlusion sur appendicite	Abcès appendiculaire/péritonite
9	Appendicite	Masse - abcès appendiculaire
0	Masse du flanc droit : . Péritonite appendiculaire ? . Colite nécrosante ?	Masse par hématome de la paroi caecale . Aspect nécrotique macroscopique. . Pas de signe histologique de colite nécrosante
1	Choc septique d'origine abdominale	Colite nécrosante
3	Colite nécrosante - hématome pariétal colique	Aucune lésion macroscopique
SIGNES CLINIQUES PREDOMINANTS DANS L'HYPOCONDRE DROIT		
1	Angiocholite, cholecystite	Hépatomégalie inflammatoire congestive
SIGNES CLINIQUES PREDOMINANTS DANS L'EPIGASTRE		
4	Perforation ulcéreuse	Aucune lésion macroscopique
SIGNES PREDOMINANTS DANS L'HYPOCONDRE GAUCHE		
6	Infarctus splénique	Splénomégalie envahie, non fissurée - infarctus hépatique
7	Fissuration splénique	Splénomégalie envahie, non fissurée
8	Rupture splénique	Rupture rate - Hémopéritoine
5	Fissuration splénique Hématome rétro-péritonéal	Splénomégalie non rompue (rate non enlevée).
SIGNES DIFFUS		
2	occlusion intestinale	Ileus par hémopéritoine

Deux remarques peuvent être faites à propos de ce tableau :

● Le nombre de diagnostics étiologiques, exacts, est faible : 5 cas sur 13 (38 %) ; par contre, si l'on raisonne en terme plus général de "ventre chirurgical", ce qui sous entend la même décision thérapeutique, le diagnostic est plus souvent vérifié par l'examen macroscopique : 7 cas sur 13 (54 %). Chez ces malades en neutropénie et thrombopénie profondes il semble prudent de se contenter de ce terme.

● Dans nos observations, les deux régions anatomiques qui ont posé le plus grand nombre de problèmes de nature chirurgicale sont la fosse iliaque droite et l'hypocondre gauche ; malgré le nombre restreint de nos cas, il semble se dégager que l'erreur diagnostique est moins fréquente dans la F.I.D. que dans l'hypocondre gauche.

	F.I.D. FLANC DROIT	HYPOCONDRE GAUCHE
NOMBRE DE CAS	6	4
DIAGNOSTICS PRECIS EXACTS	4	1
VENTRES CHIRURGICAUX AUTHENTIQUES	5	1

Cette différence peut s'expliquer par le fait que dans l'hypocondre gauche, la chirurgie a été tentée dans le cadre des L.A. : la splénomégalie est généralement connue, sa fragilité est redoutée, et l'on opère peut-être par excès, mais ceci pour ne pas courir le risque de négliger une rupture du viscère.

Les données de la littérature sont en accord avec notre observation, tous les auteurs soulignent la difficulté du diagnostic chirurgical chez ces malades :

- SPIERS A.S.D. (42) rapporte 4 laparotomies réalisées dans le cadre de L.A., et remarque que le diagnostic pré-opératoire correct n'avait jamais été établi. (3 fois le ventre était authentiquement chirurgical).

- SHERMAN, WOOLEY & Coll. (39) décrivent les cas de 19 enfants leucémiques ayant posé un problème chirurgical abdominal. Ils constatent que le diagnostic de la complication a été établi avant la mort dans 8 cas, pressenti dans 3 cas et totalement méconnu dans les 8 derniers cas.

- KUFFER F. & Coll. (26) sur 12 enfants ayant reçu une chimiothérapie anti-cancéreuse et présentant un abcès intra-abdominal, ne notent que deux cas de diagnostic anté-mortem de la complication...

Si l'on raisonne en terme de "ventre chirurgical", des travaux des différents auteurs que nous avons lus, il ressort que le diagnostic d'affection chirurgicale abdominale est cliniquement établi environ 1 fois sur 2, ce qui est comparable à notre observation. L'erreur diagnostique, chez les malades en neutropénie et thrombopénie profondes, en ce qui concerne la sphère abdominale, est importante : 50 % environ. Cette constatation amène à discuter les signes cliniques et para-clinique habituellement rencontrés lors des affections chirurgicales, et leur fiabilité chez les malades cytopéniques.

712 - Les signes cliniques et para-cliniques dans les syndromes hémorragiques.

Notre observation n° 8 est typique d'une rupture de rate : collapsus cardio-vasculaire brutal, apyrexie, douleur abdominale débutant dans l'hypocondre gauche, irradiant dans l'épaule gauche, puis plus diffuse, défense de l'hypocondre gauche puis plus ou moins

généralisée, douleurs lors de la manoeuvre de décompression. L'installation du tableau est brutale, lors de deux examens cliniques successifs on note une disparition de la netteté du bord splénique et un empâtement de l'hypocondre gauche. L'A.S.P. objective une grisaille diffuse du cliché.

L'observation n° 12 est plus trompeuse:
(Hémopéritoine sans lésion viscérale macroscopique).
L'affection se révèle par un tableau occlusif, sans fièvre, sans problème hémodynamique. La douleur abdominale et notamment la douleur lors de la manoeuvre de décompression sont présentes ; l'A.S.P. objective des niveaux hydroaériques et une grisaille diffuse du cliché.

L'observation n° IO (hématome de la paroi caecale - nécrose colique) est celle d'un tableau tumoral : pas de trouble hémodynamique, fièvre, diarrhées fétides pendant 1 - 2 jours très liquides, non sanglantes. Masse du flanc droit d'apparition rapide, défense locale. Matité radiologique visible sur l'A.S.P. L'aspect macroscopique est celui d'une typhlite, la cytologie ne montre pas de signe de nécrose.

Nous proposons un tableau résumant les principaux signes observés chez nos malades lors des syndromes hémorragiques :

N° OBS.	8	12	10
NOSTIC	RUPTURE DE RATE	HEMOPERITOINE	HEMATOME CAECAL NECROSE COLIQUE
URS ABDOMINALES	+	+	+
E - VOMISSEMENT		+	
BLE DU TRANSIT		A.M.G.	diarrhée fétide
ERATURE	< 38°	< 37°	< 38°
EME HEMODYNAMIQUE	+		
ORISME ABDOMINAL		+	
EUR A LA DECOMPRESSION	+	+	
NSE	+		+
RACTURE			
HER RECTAL			+
P. EVOCATEUR	+	+	+
RE DE Pq	< 20.000	= 20.00	35.000
CEDENTS DE TROUBLES 'HEMOSTASE		+	+
RE CLINIQUE	TYPIQUE	OCCLUSIVE	TUMORALE

Les 3 malades présentent une thrombopénie profonde, un syndrome abdominal douloureux (avec douleur lors de la décompression dans les épanchements diffus) ; ils sont en apyrexie au moment de la complication. Dans 2 cas ils ont eu dans leur passé récent un trouble de coagulation (C.I.V.D.) ; dans tous les cas l'A.S.P. objective un signe d'orientation.

- SCHELLMAN W.D. & Coll. (35) rapportent un cas de rupture spontanée de rate, survenue chez un malade atteint de L.A., d'allure clinique comparable à notre observation n° 8.

- SPIERS A.S.D. (42) décrit un cas d'hématome de la paroi caecale considéré cliniquement comme une appendicite aigüe dont l'aspect est également nécrotique (pas d'exérèse).

- RASMUSSEN B.D. & Coll. (31), RAVICH R.B.M. & Coll. (32) font des constatations cliniques identiques aux nôtres dans les syndromes hémorragiques intra-abdominaux.

713 - Les signes cliniques et para-cliniques dans les syndromes infectieux.

Les syndromes infectieux, dans nos observations, ne concernent que la fosse iliaque droite. Les 3 fois il s'est agi d'un problème appendiculaire dont le diagnostic clinique a été régulièrement fait, plus ou moins rapidement. Le tableau suivant regroupe les principaux signes diagnostiques de nos 3 cas (Obs. n° 2 - 3 - 9)

N° OBS.	2	3	9
DOULEUR DE LA F.I.D.	+	+	+
NAUSEE/VOMISSEMENT	+	+	+
LANGUE SABURRALE		+	
TROUBLE DU TRANSIT			discret
TEMPERATURE	38°	39°	40°
DOULEUR AU MAC BURNEY	+	+	+
DEFENSE			+
BLOMBERG			
CONTRACTURE			
TOUCHER RECTAL			
NOMBRE DE P.N.	0	11.200	168
AUGMENTATION DES P.N.		+	

Certains signes semblent conserver leur valeur : les malades souffrent du côté droit, le point de Mac Burney est douloureux (pas toujours électivement), des nausées et des vomissements ont été observés dans les 3 cas. La température est élevée. Par contre, une seule défense abdominale a été constatée, il n'y a jamais eu de signe de Blomberg ni de contracture.
L'aspect clinique rencontré est celui d'un "tableau bâtard, douloureux et fébrile de la fosse iliaque droite" selon le mot d'un chirurgien consulté pour un de nos malades.

- SHERMAN N.J., WOOLEY M. & Coll. (40) à propos de 5 appendicites aigües, remarquent que les enfants leucémiques concernés n'ont pas présenté les signes classiques et les symptômes généralement associés à cette pathologie. Ils notent que la réponse des globules blancs vis à vis de l'infection n'a pas de valeur d'orientation (ce qui semble également se dégager de notre tableau).

- KUFFER F. & Coll. (26) font les mêmes constatations cliniques, et les mêmes réserves à propos des globules blancs.

- VER STEEG K. & Coll. (44) par contre, rapportent 5 cas de leucémies aigües compliquées d'appendicites aigües, et notent que 4 des enfants sur 5 ont présenté les signes habituels de l'affection.

714 - Les signes cliniques et para-cliniques dans les syndromes de nécrose.

- Notre observation n° 11 est celle d'une colite nécrosante. A la phase d'état, elle se manifeste par un choc septique avec une acidose métabolique majeure, précédée par une période de douleurs abdominales du côté droit (avec nausées, vomissements, diarrhée sans méloena), et d'un état septicémique (température vers 40° - hémocultures positives). Le ventre est météorisé, souple ; l'A.S.P. et le toucher rectal ne montrent pas d'anomalie.

- Dans les publications concernant cette pathologie, nous remarquerons que MOIR et BAYLE regroupent sous le terme de "NEUTROPENIC ENTEROCOLITIS" une entité appelée indifféremment : "NECROTIZING ENTEROPAT

"AGRANULOCYTIC LESION" - "TYPHLITIS" - ou "ILEO-CAECAL SYNDROME". Nous emploierons le terme de colite nécrosante. De ces travaux se dégage un tableau clinique assez précis puisque les auteurs soulignent :

- le syndrome abdominal douloureux (siègeant dans la F.I.D. généralement) s'accompagnant de nausées et de vomissements, de diarrhées (parfois sanglantes),

- la température la plupart du temps élevée, les hémocultures positives à germes gram négatif.

Le choc septique est de règle dans les formes évoluées (de même que la perforation du viscère). Le ventre météorisé est douloureux à la pression (surtout dans la F.I.D.), se défend parfois, tandis qu'il est rare que l'on palpe une masse abdominale au moins dans les formes de début (1 - 29 - 40 - 42 - 43).

- Dans l'observation n° 10 nous constatons un syndrome clinique très voisin ; l'aspect macroscopique est incontestablement nécrotique, l'examen histologique ne retient pas de signe de colite nécrosante ; l'hématome pariétal du caecum est volumineux. Ce cas peut aussi bien entrer dans le cadre des syndromes hémorragiques, que dans le cadre des syndromes de nécrose.

715 - Conclusions

En conclusion de ce chapitre concernant le diagnostic positif du ventre chirurgical chez les malades en neutropénie et thrombopénie profondes, nous proposons un tableau résumant les principaux signes observés dans nos cas en comparant leur fréquence avec celle retrouvée par deux autres auteurs.

AUTEURS	EXELBY (18)	SHERMAN (39)	PROPRE SERIE
BRE DE CAS	16	20	7
LEURS ABDOMINALES	93 %	50 %	100 %
ISSEMENT	81 %	33 %	57 %
RRHEE		14 %	28 %
VRE	100 %	33 %	71 %
EORISME	62 %	14 %	42 %
.G.	25 %		42 %
ENSE			42 %
MBERG	69 %		28 %
TRACTURE			0 %

Notre série d'observations nous fournit des chiffres moyens par rapport à ceux publiés dans la littérature traitant du même problème, aussi bien en ce qui concerne l'exactitude du diagnostic clinique (56 % des cas) qu'en ce qui concerne la valeur des signes d'examen et des signes para-cliniques d'orientation, quand ils sont comparables. De nos 7 cas rapportés de laparotomie avec ventre authentiquement chirurgical, il semble ressortir que la complication se fait avec élévation thermique (71 %), que la symptomatologie fonctionnelle est riche (douleurs = 100 % - vomissements = 57 %) surtout si on la compare aux

signes physiques (défense = 42 % - Blomberg = 28 %) - enfin, la forme asthénique est de règle : contracture = 0 %.

Le rôle du chirurgien est donc délicat, et la décision d'intervenir est souvent une décision d'équipe, prenant en compte l'avis de l'hématologue et du réanimateur, auxquels le malade était jusqu'alors entièrement confié.

72 - Le diagnostic différentiel

- Dans les cas faciles, il ne pose aucun problème, cela s'est vérifié dans nos observations n° 4 et 5 concernant deux abcès ischio-rectaux.

- Dans les cas difficiles, on retrouve évidemment le problème du vent chirurgical.

L'apport que nous tenterons de faire au stade du diagnostic différent repose d'une part sur une revue de la littérature traitant de notre sujet, et, d'autre part, sur les faux diagnostics constatés dans nos cas cliniques.

721 - La pathologie chirurgicale.

- Ce chapitre concerne 2 de nos observations (N° 11 - 12), qui correspondent à la situation de faux diagnostic clinique étiologique, mais où la laparotomie permet de découvrir une lésion anatomique intra-abdominale responsable d'un tableau authentiquement chirurgical.

- Dans la littérature, nous nous contenterons de relever sans les décrire les principales affections chirurgicales que nous regroupons en un tableau présenté de manière topographique.
Certaines réserves s'imposent ici, propres à diminuer la valeur de notre recherche : faute de publications, nous sommes dans l'obligation de citer ensemble les complications observées chez l'enfant et l'adulte,

elles ne concernent par ailleurs que des cas de leucémies aigües, et parmi ces leucémies toutes ne sont pas en période de cytopénie profonde.

REFERENCE DES AUTEURS	18	26	31	38	39	40	42	PROPRE SERIE	TOTAL	%
BRE DE CAS	16	10	4	6	16	10	3	7	72	
	E	E	A	A / E	E	E	A	A		
PENDICITE AIGUE	6	3	1	1	5	5		3	24	33,3%
LITE NECROSANTE	6		1		5	5		1	18	25 %
AGINATION	1				3				4	5,5%
ATOME DU CAECUM ECROSE COLIQUE)							1	1	2	2,7%
MORRAGIE APPENDICULAIRE							1		1	1,3%
STULE ILEO-COLIQUE				1					1	1,3%
ES DU FOIE	1	1							2	2,7%
STRUCTION DE LA VOIE LIAIRE							1		1	1,3%
NCREATITE AIGUE	1	1			2				4	5,5%
PTURE DE RATE				2				1	3	4,1%
RFORATION DE DIVERTI- LES SIGMOIDIENS				1					1	1,3%
CLUSION INTESTINALE	1	2	1	1	1				6	8,4%
MOPERITOINE								1	1	1,3%
LEGMON INTESTINAL		1							1	1,3%
ES DU REIN		2							2	2,7%
CROSE DE L'ENDOMETRE			1						1	1,3%

E = ENFANTS A = ADULTES

Malgré les réserves faites certains points importants semblent se dégager de ce tableau :

- Dans 69 % des cas la pathologie chirurgicale se rencontre dans la fosse iliaque droite et le flanc droit. (33 % d'appendicites aigües - 25 % de colites nécrosantes).

- Le reste de la cavité abdominale ne représente que 31 % des localisations des complications chirurgicales ; certaines sont relativement fréquentes (8,4 % d'occlusions intestinales - 5,5 % de pancréatites aigües), d'autres par contre sont rares.

- Nous n'avons pas retrouvé, dans la littérature se rapportant à notre sujet, d'autre perforation d'organe creux que celle rapportée par B. SELIGMAN & Coll. (38). Le caractère rarissime des perforations (notamment gastriques) est surprenant chez ces malades aux tissus fragilisés par l'hémopathie et fréquemment soumis à une corticothérapie. Ce fait est souligné par la plupart des auteurs (26 - 40).

- 722 - La pathologie médicale.

Ce chapitre concerne les affections médicales trompeuses susceptibles de donner des signes pouvant faire croire à un problème abdominal chirurgical, chez nos malades.

7221 - L'Hépatite infectieuse

L'observation n° 1 est à cet égard tout à fait typique : le syndrome douloureux de l'hypocondre droit, d'installation brutale, conduit à une laparotomie qui permet de découvrir une hépatomégalie majeure, inflammatoire. L'absence de biopsie per-opératoire et d'autopsie ultérieure nous prive d'arguments cytologiques formels ; mais, l'anamnèse retrouve pendant la période d'agranulocytose, une septicémie à Pyocyanique, ainsi qu'un épisode d'ictère, avec augmentation contemporaine du volume du foie (transaminases et phosphatases sériques normales) ce qui laisse penser qu'il s'est agi d'une hépatite infectieuse.

La forme chirurgicale des hépatites aigües est classique ; mais nous n'avons retrouvé dans la littérature aucun cas semblable. Les auteurs soulignent généralement le mécanisme inverse : l'aplasie médullaire comme séquelle ou complication d'une hépatite aigüe (généralement virale) (22 - 49).

7222 - Les douleurs abdominales des leucoses aigües et les douleurs d'origine splénique.

- L'observation n° 15 est celle d'un homme qui, dans les suites d'un accident de circulation, présente un ventre diffusément douloureux mais souple, avec rétention d'urine, et une anémie majeure. Une laparotomie exploratrice permet de découvrir une splénomégalie à 3 travers de doigts, sans autre anomalie abdominale ou rétropéritonéale. Dans ce cas, le syndrome clinique et la chirurgie ont précédé le diagnostic de leucémie aigüe. La splénectomie n'a pas été tentée.

Dans le cadre des douleurs abdominales dues aux leucoses aigües notre série de cas illustre bien la place importante occupée par les douleurs d'origine splénique, généralement liées à l'augmentation brutale du volume du viscère, habituellement contemporaine d'une poussée leucoblastique. Nous avons déjà souligné la difficulté du diagnostic clinique dans la région de l'hypocondre gauche (un bon diagnostic sur quatre cas) et, si nous revenons sur ce point au stade du diagnostic différentiel, c'est pour remarquer que le problème n'est pas aussi simple que pourrait le laisser supposer notre statistique un peu brutale.

- Dans l'observation n° 15, on ne découvre rien d'autre qu'une grosse rate non rompue (pas d'exérèse), à l'origine du "tableau pseudo-chirurgical".

- Dans l'observation n° 6, on trouve une splénomégalie majeure recouvrant le lobe gauche du foie, macroscopiquement non rompue, envahie par la leucose à l'examen cytologique mais sans signe histologique d'infarctus ou de fissuration. Le compte-rendu opératoire signale une thrombose de la veine splénique à l'intervention ; l'autopsie faite 24 heures après, permet de découvrir un infarctus hépatique et une thrombose portale.

- Dans l'observation n° 7, l'intervention montre l'existence d'une splénomégalie macroscopiquement non rompue sans autre anomalie abdominale ; l'examen anatomo-pathologique outre l'envahissement leucoblastique objective de vastes zones de suffusions hémorragiques.

Il est donc difficile de tracer une frontière précise entre les douleurs :

- dues à l'hémopathie par ses poussées évolutives
- provoquées par des suffusions hémorragiques ou des micro-infarctus à l'intérieur du viscère
- dues à un éventuel syndrome de pré-rupture (syndrome fissuraire)

Il est de même difficile de dire où commence et où finit l'erreur diagnostique à ce niveau.

Nous remarquerons avec SELIGMAN B.R. & Coll. (38) citant HYNES H.E. & Coll. que :

- La rupture spontanée de rate est une éventualité rare dans les leucémies aigües, aussi bien dans ses formes lymphoblastiques que dans ses formes myéloblastiques.
- Que 3 facteurs semblent déterminants dans cette rupture : les troubles de coagulation contemporains, l'infiltration leucémique de l'organe, l'existence d'un infarctus splénique.

Nous terminerons en rappelant qu'en cas de rupture splénique franche la symptomatologie semble rester typique comme en témoigne notre observation et celle de SCHELLMAN W.O. & Coll. (35)

7283 - Les syndromes abdominaux des antimitotiques.

- L'observation n° 13 est celle d'un homme qui présente, lors du traitement d'induction (par l'association VINCRISTINE - CYTOSINE - ARABINOSINE - METHYL-PREDNISOLONE) pour une leucémie aigüe lymphoblastique (type L 2), un syndrome abdominal diffus pour lequel une laparotomie est réalisée. On ne décèle aucune anomalie macroscopique. Le malade décède au 4ème jour (choc septique - anurie - aspergillose pulmonaire diffuse).
L'autopsie complète et l'examen histologique minutieux ne permettent pas de découvrir de lésion pouvant expliquer le syndrome abdominal "pseudo-chirurgical". En particulier, on ne remarque aucune infiltration leucoblastique sur les différents prélèvements (on retient seulement un aspect de cholestase hépatique, avec des voies biliaires libres).
Nous profitons de ce cas clinique pour évoquer la pathologie abdominale liée à l'utilisation des produits antimitotiques.

L'administration de drogues cytostatiques peut avoir 3 sortes de conséquences au niveau abdominal :

- Masquer les signes habituellement rencontrés dans les affections chirurgicales, transformant un tableau typique en un tableau trompeur (ce qui peut expliquer certaines erreurs diagnostiques par défaut).
Cette action est soulignée par de nombreux auteurs qui l'attribuent en particulier aux stéroïdes, accusés de masquer les signes de l'irritation péritonéale, ce qui expliquerait le caractère volontiers asthénique des ventres chirurgicaux authentiques chez ces malades (18 - 26 - 31).

- Etre à l'origine, par leur plus ou moins bonne tolérance, d'effets secondaires qui simulent les signes généralement décrits dans la pathologie chirurgicale ; par exemple : douleur, constipation, diminution des gaz avec la VINCRISTINE, nausées, vomissements avec la CYTOSINE - ARABINOSINE, le CYCLOPHOSPHAMIDE... (25 - 26 - 38).
Nous avons noté au stade du diagnostic positif que chez nos malades, en ce qui concerne la pathologie chirurgicale de la sphère digestive, la scène fonctionnelle est riche par rapport aux signes d'examen : sa valeur séméiologique se voit sérieusement diminuée par le fait que les signes évocateurs du ventre chirurgical sont les mêmes que ceux rencontrés

lors de l'administration des drogues antimitotiques. Ceci peut rendre compte de certaines erreurs diagnostiques par excès, au moins pendant le traitement et les jours qui le suivent immédiatement.

• Créer, par leur action toxique, une pathologie organique iatrogène. Le tableau suivant, inspiré par SHERMAN & WOOLEY (39), résume les principales lésions observées lors de l'usage des produits cytostatiques :

METHYL-PREDNISOLONE.....	ULCERE, PANCREATITE, PERFORATION VISCERALE
VINCRISTINE.....	ILEUS
ASPARAGINASE.....	PANCREATITE, HEPATITE
6-MERCAPTOPURINE.....	ULCERATION MUQUEUSE HEPATITE
METHOTREXATE.....	ULCERATION MUQUEUSE HEPATITE

7224 - L'acidose lactique

- L'observation n° 14 rapporte le cas d'un malade, atteint d'une leucémie aigüe myéloblastique (type M 5) qui présente 28 jours après le début du traitement d'induction (alors qu'il est toujours en période de neutropénie profonde), une douleur épigastrique brutale, violente, transfixiante, avec défense locale. La laparotomie ne permet pas de découvrir de lésion macroscopique. Le bilan biologique fait 12 heures avant était normal. Le malade ne se réveille pas après la laparotomie exploratrice : on découvre alors une acidose métabolique majeure (pH = 7 - RA = 4 millimoles/l) d'origine lactique

(lactacidémie > 25 millimoles/l). L'épuration extra-rénale fait disparaitre tous les troubles.
L'origine du trouble biologique n'a pas été déterminée.
Nous noterons cependant qu'il s'agissait d'une L.A. type M 5, forme dans laquelle l'acidose lactique est décrite (16). Une mesure du pH et de la réserve alcaline au moment du syndrome aurait vraisemblablement permis d'éviter la laparotomie exploratrice.

723 - Conclusions

- De nombreuses affections abdominales chirurgicales ont été décrites dans le cadre des leucémies aigües et des neutropénies profondes.
Etant donné la difficulté du diagnostic clinique chez ces malades, l'intérêt d'une revue de la littérature est de fournir un argument supplémentaire de raisonnement : celui de la fréquence de chaque pathologie.

- Certaines sont très courantes : appendicite aigüe (33 %) - colite nécrosante (25 %) - occlusion intestinale (8,4 %) et qui devront être évoquées en premier lieu.

- D'autres sont par contre rares : les perforations d'organes creux en particulier (et cela malgré l'emploi fréquent de la corticothérapie) et qui devront être simplement gardées en mémoire.

- En ce qui concerne la pathologie médicale pouvant créer des signes évocateurs d'une complication chirurgicale, nous avons été confrontés, chez nos malades, au problème des douleurs abdominales liées au processus leucémique (notamment au niveau de la rate), et nous exposons nos deux observations d'hépatite infectieuse et d'acidose lactique. La littérature ne nous est pas ici d'un grand secours. Nous n'y avons retrouvé aucun cas comparable. (Les laparotomies blanches ne sont pas suffisamment détaillées pour nous permettre de progresser). Certains auteurs toutefois signalent le problème des colites membraneuses lié à l'emploi d'antibiotiques (LINCOMYCINE...) qui peuvent être à l'origine d'un tableau digestif trompeur. Tous par contre soulignent la fréquence des syndromes abdominaux liés à l'usage des drogues antimitotiques

(pathologie organique iatrogène, signes digestifs d'intolérance, dépression de la défense péritonéale).

En théorie au moins, et comme conséquence de ces remarques, le diagnostic chirurgical devrait être plus aisé dans les cas d'Agranulocytose aigüe que dans les cas de L.A., car la pathologie due aux drogues antimitotiques et les syndromes abdominaux liés à l'hémopathie en sont absents (2 diagnostics étiologiques exacts sur 3 cas dans notre série d'observations).

Notre travail ne nous permet pas d'évaluer la fréquence des consultations chirurgicales au cours desquelles l'indication opératoire n'est pas retenue, ni de dégager le rôle joué par les antimitotiques ou l'affection hématologique causale dans la genèse de la forme chirurgicale d'une affection médicale. Seule une étude prospective permettrait de connaître la proportion de tels cas.

- § -

8. - LA PERIODE OPERATOIRE

8I - Statut des malades au moment de l'intervention

811 - N.F. le jour de l'opération (en éléments par microlitre).

N°	MALADIE	G.R.	Hg g/l	G.B.	P.N.	BLASTS	Pq
	Agranulocytose	3.180.000	94	2.000	0		31.000
	Agranulocytose	2.600.000	76	900	0		360.000
	Agranulocytose	3.540.000	96	22.000	11.220		600.000
	Pancytopénie	3.480.000	102	3.000	2.340		25.000
	L.A.M. (type M 1)	3.290.000	99	1.200	192	900	22.000
	L.A.M.	3.190.000	102	14.300	429	11.154	24.000
	L.M.C. ACUITISEE	3.900.000	110	228.000	0	82.000	114.000
	L.A.M. (type M 5)	3.440.000	105	900	45	360	28.000
	L.A.M. (type M 2)	2.580.000	76	600	168	336	29.000
	L.A.L. (type T)	2.990.000	83	600	0	0	35.000
	L.A.M. (type M 1)	2.690.000	71	400	0	0	15.000
	L.M.C. ACUITISEE	2.860.000	84	300	0	0	20.000
	L.A.L. (type L 2)	2.530.000	77	1.600	960	0	20.000
	L.A.M. (type M 5)	3.200.000	92	700	434	0	65.000
	L.A. INDIFFERENCIEE	2.560.000	73	2.000	800	160	30.000

Sur nos 15 malades, 14 ont donc été opérés en période de neutropénie et/ou thrombopénie profonde.

Seule notre observation n° 3 échappe à la règle, l'opération ayant eu lieu 3 jours après la normalisation des lignées sanguines périphériques.

812 - Chimiothérapie dans les antécédents récents

Ce problème concerne exclusivement les patients atteints de L.A. ; 10 de nos malades avaient reçu des produits antimitotiques dans un délai variant de 6 à 27 jours (moyenne : 14 jours) avant le moment de l'intervention.

813 - Etat de coagulation - Etat métabolique et ionique - Etat hémodynamique.

Le bilan pré-opératoire de chaque malade est cité avec précision dans chaque observation. Nous résumons simplement ici, sous forme de tableau, les principales anomalies sévères rencontrées dans nos cas. Nous indiquerons de même dans le tableau les malades opérés en état de choc, et ceux dont l'état de choc a été compensé par la réanimation pré-opératoire immédiate.

TROUBLE DE COAGULATION (AUTRE QUE LA THROMBOPENIE) DANS L'HISTOIRE ACTUELLE.	TROUBLE METABOLIQUE OU IONIQUE SEVERE AVANT L'OPERATION	ETAT DE CHOC AVANT L'OPERATION
	Insuffisance rénale aigüe	
	Insuffisance rénale chronique	
	Acidose métabolique	+
C.I.V.D. (8 jours avant)		+
		+
C.I.V.D. (20 jours avant)		
C.I.V.D. (10 jours avant)		
	Acidose métabolique	+
C.I.V.D. (30 jours avant)		
C.I.V.D. (2 jours avant)	Anurie - Insuffisance rénale aigüe - acidose	

82 - La technique opératoire

La stratégie opératoire (en fonction de la découverte chirurgicale) employée dans nos cas est résumée en un tableau. Nous distinguerons la chirurgie abdominale de la chirurgie ano-rectale, et nous préciserons le délai observé entre le début des signes cliniques d'appel et le jour de l'intervention.

DELAI	VOIE D'ABORD	DIAGNOSTIC OPERATOIRE	GESTE CHIRURGICAL	DRAINAGE
12 H.	Lap. médiane	hépatomégalie inflammatoire	exploration	
24 H.	Incision de Mac-Burney élargie	Appendicite aigüe	Appendicectomie	Lame
9 J.	Lap. médiane	Abcès appendiculaire, péritonite généralisée	Appendicectomie	Lame + drain
24 H.	Lap. médiane	Splénomégalie	Splénectomie	A (drain)
12 H.	Lap. médiane	Splénomégalie	Splénectomie	A (2 drains de Redon)
12 H.	Lap. médiane	Rupture de rate	Splénectomie	N.A. (lame multitubulée)
24 H.	Incision de M.B. puis Lap. Méd.	Masse - Abcès appendiculaire	Exerèse	Lame + drain de Monod
12 H.	Lap. médiane	Hématome caecal nécrose colique	Hémicolectomie D sans rétablissement	2 Silastics 1 drain
4 J.	Lap. médiane	Colite nécrosante	Colectomie sans rétablissement	2 lames
3 J.	Lap. médiane	Hémopéritoine	Splénectomie Cholecystectomie	Eschman n° 28 Lame de Yeats
2 J.	Lap. médiane	Pas de lésion macroscopique	Exploration	
6 H.	Lap. médiane	Pas de lésion macroscopique	Exploration	
12 H.	Lap. médiane	Splénomégalie	Exploration	
6 J.		Abcès du creux ischio-rectal	Anus de décharge Parage	Lame + mèche
4 J.		Abcès du creux ischio-rectal	Parage	Mèche

N.A. = DRAINAGE NON ASPIRATIF

A. = DRAINAGE ASPIRATIF

Nous soulignerons 3 points :

- La voie d'abord dans la chirurgie abdominale a été 11 fois sur 13 une laparotomie médiane, 1 fois sur 13 une incision de Mac Burney élargie. Et, dans le dernier cas, l'abord par l'incision de Mac Burney a dû être complété par une laparotomie médiane secondaire.

- Le geste chirurgical a chaque fois été radical ; dans nos deux cas de colectomie, le geste a été large.

Aucune suture digestive n'a été tentée.

Dans l'observation d'abcès du creux ischio-rectal (n° 4), un anus iliaque gauche de décharge fut réalisé de première intention.

- Le drainage (aspiratif ou non) a été systématique, en ont bénéficié tous les cas où un geste a été réalisé.

83 - La réanimation pendant la période neutropénique et chirurgicale.

831 - La réanimation médicale

Elle a fait appel aux moyens habituels et classiques :

- alimentation parentérale.
- Correction à la demande des désordres hydro-électrolytiques, métaboliques et acido-basiques.
- Compensation des états de choc.
- Ventilation assistée lors des accidents pulmonaires (Obs. n° 3 - 8 - 10 - 13).
- Epuration extra-rénale lors des accidents néphrologiques ou métaboliques (obs. n° 1 - 2 - 13 - 14).

Nous n'insisterons pas sur ce point, après avoir toutefois précisé que toutes les interventions ont, évidemment, eu lieu sous anesthésie générale et ventilation assistée.

832 - La réanimation hématologique

• Les antibiotiques ont été largement utilisés puisque nos 15 malades étaient sous traitements antimicrobiens (aveugle ou adapté) en période pré et/ou post-opératoire, dont les protocoles sont détaillés dans chaque observation.

• Les concentrés de leucocytes ont été employés dans 7 de nos cas. Nous avons utilisé des G.B. obtenus par cytaphérèse de sujets normaux au moyen d'une cellule séparatrice à flot discontinu (HAEMONITICS 30). La dose moyenne d'un concentré est :

. $2,64 \times 10^{10}$ éléments granuleux par unité
(dispersion : 1,2 à 5,9).

ou

. $3,16 \times 10^{10}$ leucocytes par unité
(dispersion : 1,6 à 7,1).

La dose journalière a été régulièrement d'une unité. Le rythme des transfusions est mal précisable par le texte, mais illustré dans chacune de nos observations (n° 1 - 5 - 8 - 9 - 10 - 13 - 14). La dose totale administrée varie de 6 à 19 unités avec une moyenne de 11 unités par malade.

• Les concentrés de plaquettes ont été prescrits pour 11 de nos malades. Nous avons utilisé des concentrés plaquettaires standard, frais ou conservés (exceptionnellement, et de manière non précisable, des concentrés unitaires plaquettaires : C.U.P.) généralement à la dose d'une unité pour 10 Kg de poids. Comme dans le cas précédent, le rythme transfusionnel est précisé dans chaque observation (n° 4 - 5 - 6 - 7 - 9 - 10 - 11 - 12 - 13 - 14 - 15). La dose totale administrée varie de 20 à 128 unités avec une moyenne de 57 unités par malade. Dans deux cas, des transfusions furent réalisées en fin d'intervention chirurgicale (8 unités) : ce qui a semblé favoriser l'hémostase chez ces malades. Les transfusions les plus massives ont été faites dans le cadre des C.I.V.D. (8 unités par jour au minimum pendant toute la durée de l'Héparinothérapie).

• L'Héparine, le Fibrinogène, le P.P.S.B. ont été également administrés lors des syndromes de C.I.V.D., à la demande, suivant les variations des examens biologiques.

• Les concentrés érythrocytaires, le sang complet ont été employés chaque fois que nécessaire, suivant leur indication respective :

- Sang complet dans les syndromes hémorragiques.
- Purées globulaires dans les problèmes anémiques.

9. - EVOLUTION DES MALADES - COMPLICATIONS - RESULTATS.

91 - Constatations anatomo-pathologiques

L'examen histologique des pièces opératoires (et des prélèvements lorsque l'on a effectué une autopsie) n'a permis d'objectiver, dans le cadre des L.A., que deux cas d'infiltration leucémique :

- Envahissement de la rate, de ganglions abdominaux, du foie dans l'observation n° 6.
- Envahissement de la rate dans l'observation n° 7

Sur 9 examens pratiqués.

Nous n'avons jamais retrouvé d'infiltration leucoblastique à l'origine du syndrome chirurgical ou "pseudo-chirurgical" dans d'autres localisations.

- SHERMAN ; WOOLEY & Coll. (40) ne retrouvent aucune anomalie cytologique leucémique sur 5 pièces opératoires de la région iléo-caecale.

- VER STEEG & Coll. (44) à propos de 5 appendicectomies ne notent pas d'infiltration leucémique sur les pièces d'exérèses.

- KIES & Coll. (25) font la même constatation sur deux cas de colite nécrosante.

- SPIERS A.S.D. (42) rapporte un cas d'obstruction de la voie biliaire par des nodules leucémiques, dans 3 cas de laparotomie.

- SELIGMAN & Coll. (38) décrivent 3 infiltrations leucoblastiques sur 6 pièces opératoires (2 fois la rate, 1 fois l'iléon terminal).

- SHERMAN, WOOLEY & Coll. dans un autre travail (39) ont observé des envahissements leucosiques :

. Dans 3 cas d'appendicite sur 5.

. Dans 3 cas de typhlite sur 5.

. Dans 3 cas d'occlusion ou d'invagination sur 4.

Nous regroupons sous forme de tableau ces données discordantes de la littérature :

REFERENCE DES AUTEURS	NOMBRE de CAS	POURCENTAGE DE L'INFILTRATION	SIEGE
40	5	0 %	
44	5	0 %	
25	2	0 %	
PROPRE SERIE	9	22 %	Rate, foie, ganglions
42	3	33 %	Voie biliaire
38	6	50 %	Rate, iléon terminal
39	14	64 %	Appendice - caecum - intestin grêle

92 - Résultats chirurgicaux - principales caractéristiques.

- Au moment où nous écrivons ces lignes :
  - 10 de nos malades sont décédés.
  - 5 sont vivants.

La mortalité à long terme est donc de 66 %.

- 7 de nos malades sur 15 sont décédés dans les 10 jours suivant l'intervention : la mortalité opératoire semble donc être de 46 %.

921 - Complications et morbidité de la chirurgie

Nous résumons sous forme de tableau les principaux traits de l'évolution post-opératoire de nos malades, que nous discuterons ensuite.

GESTE CHIRURGICAL	REPRISE CHIRURGICALE	FISTULE	FIEVRE POST OPERATOIRE	SURVIES
Lap. exploratrice				12 H.
Mac-Burney élargi Appendicectomie			+	Vivant à 9 mois
Laparotomie Appendicectomie		+	+	Vivante à 44 mois
Anus iliaque gauche Parage ischio-rectal				4 mois 1/2
Parage ischio-rectal				Vivant à 22 mois
Lap. Splénectomie				24 heures
Lap. Splénectomie				3 jours
Lap. Splénectomie	++	+	+	Vivante à 19 mois
M.B. puis laparotomie - appendicectomie			+	19 jours
Lap. Hémicolectomie droite			+	3 jours
Lap. Colectomie			+	10 jours
Lap. Splénectomie Cholecystectomie				2 jours
Lap. exploratrice			+	4 jours
Lap. exploratrice				3 mois
Lap. exploratrice				Vivant à 1 mois ½

- Reprise chirurgicale. Nous n'avons observé qu'un cas (obs. n° 8) : drainage d'un foyer suppuré de l'hypocondre gauche, apparu dans les suites d'une splénectomie pour hémopéritoine, au 10ème jour et sous anesthésie locale. 5 mois plus tard, nouvelle reprise chirurgicale : incision dans la même région d'un abcès en rapport avec une fistule colo-pariétale temporaire.

- Fistules post-opératoires. Nous avons observé deux cas :

  - L'un dans l'observation n° 8 que nous venons de rappeler.
  - L'autre (observation n° 3) concerne une fistule caeco-pariétale apparue dans les suites d'une péritonite généralisée, d'origine appendiculaire.

Dans les deux cas, elles ont guéri, en deux mois environ, sous traitement antibiotique et antiseptique local seulement.

- Fièvre post-opératoire : c'est le symptôme le plus couramment rencontré dans nos observations (7 fois sur 15). La fièvre a été une fois en rapport avec l'apparition d'une fistule (observation n° 8), 5 fois elle s'est manifestée dans le cadre d'une septicémie sans signe péjoratif au niveau de la plaie opératoire. Dans un cas, non documenté cliniquement (observation n° 2), elle a disparu lors de la normalisation du chiffre des P.N. circulants, comme il est d'observation courante.

Inversement, dans 3 de nos cas, le geste chirurgical radical a brisé la courbe de température de manière démonstrative.

- Séquelle à long terme. Nous n'avons pas observé de séquelle post-chirurgicale. Dans l'observation n° 4, l'anus iliaque gauche de décharge a été maintenu compte tenu de l'âge de la patiente.

922 - La mortalité chirurgicale

9221 - Essai d'évaluation de sa fréquence.

Pour tenter d'estimer le risque chirurgical, chez nos malades, avec plus de précisions que nous ne l'avons fait en tête de ce chapitre, nous nous proposons en quelque sorte de raisonner par élimination en développant les suites de manière précise.

- Observation n° 1

Décès à 12 heures après une laparotomie exploratrice simple, dans un tableau associant septicémie à Pyocyanique, cyanose brutale, bradycardie, agitation, arrêt cardio-respiratoire.

- Observation n° 4

Suites post-opératoires simples : apyrexie au 2ème jour, la malade sort du service au 7ème jour, mange normalement, l'anus artificiel est bien toléré...
Elle décède 4 mois ½ après dans un tableau de choc septique (à point de départ urinaire).

- Observation n° 6

Décès 24 heures après splénectomie. On décèle, à l'autopsie, une thrombose portale et un infarctus hépatique, un envahissement leucoblastique massif.

- Observation n° 7

Décès au 3ème jour dans un tableau d'hémorragie cérébro-méningée. Les examens biologiques révèlent un déficit en facteurs dépendants de la vitamine K.

- Observation n° 9

Aucune suite post-opératoire particulière. Le transit reprend, la malade s'alimente, les drains sont enlevés...
Décès au 19ème jour par hémorragie cérébro-méningée lors d'une nouvelle tentative de chimiothérapie.

- Observation n° 10

Décès au 3ème jour par pneumopathie bilatérale, septicémie à Pyocyanique, hypoxie réfractaire.

- Observation n° 11

Décès au 10ème jour dans un tableau associant : atélectasie pulmonaire, septicémie et méningite à E. COLI, récidive de l'entéropathie nécrosante, choc septique.

- Observation n° 12

Décès au 2ème jour par hémorragie généralisée dont l'hémopéritoine fut la localisation initiale.

- Observation n° 13

Décès au 4ème jour dans un tableau de septicémie à Streptocoques, d'anurie, d'insuffisance respiratoire, de choc septique.

- Observation n° 14

Suites opératoires simples : le transit reprend, le malade s'alimente, les drains sont enlevés, la cicatrice est parfaite...
Il décède au 3ème mois lors d'une nouvelle poussée leucoblastique.

Obs. N°	CAUSE DU DECES		DELAI		
	PROBLEME HEMATOLOGIQUE	PROBLEME MEDICAL COMPLEXE	≤10 J	1-30 J	>30 J
1		+	+		
4		+			+
6	+		+		
7	+		+		
9	+			+	
10		+	+		
11		+	+		
12	+		+		
13		+	+		
14	+				+
TOTAL	5	5	7	1	2

5 décès sont donc en relation avec une pathologie hématologique pure ; 5 décès relèvent d'une pathologie médicale complexe : si la chirurgie a pu être un facteur aggravant, elle ne semble pas directement responsable de la mort de nos malades.

9222 - La chirurgie a-t-elle aggravé l'état de certains de nos malades ?

Seule une étude comparative pourrait faire la part de ce qui peut être aggravation due au traumatisme chirurgical, et issue fatale liée à l'histoire naturelle de l'affection hématologique sous-jacente.

9223 - Les Laparotomies exploratrices ont-elles aggravé l'état de nos malades ?

Répondre à cette question, c'est au fond répondre à une autre question : "compte tenu des difficultés du diagnostic, faut-il être large dans l'indication de laparotomie exploratrice, ou, au contraire, très réservé, devant un "ventre suspect" chez les malades en neutropénie et thrombopénie profondes ?".

Notre réponse ne peut-être que partielle : dans notre série d'observations, 4 laparotomies exploratrices ont été réalisées :

- 2 fois sans aucun préjudice (cas n° 14 - 15)
- 2 fois les patients sont morts, dans un tableau médical complexe, et généralement préexistant à la chirurgie (cas n° 1 - 13).

9224 - Le geste chirurgical a-t-il amélioré certains de nos malades ?

. Si l'on ne peut l'affirmer en ce qui concerne notre cas n° 9 : appendicectomie et décès au 19ème jour par hémorragie cérébro-méningée lors d'une ultime tentative de chimiothérapie,

. on peut penser que dans le cas n° 4, la patiente a amplement bénéficié de l'intervention chirurgicale,

. et on peut affirmer, sans préjuger de l'avenir en raison de l'hémopathie sous jacente, qu'en ce qui concerne nos cas n° 5 et 8, ces malades seraient morts si l'on avait réfuté l'indication.

Nos observations n° 2 et 3, elles, rapportent le cas de 2 malades en agranulocytose aigüe, indiscutablement sauvés par la chirurgie.

923 - Conclusions

Dans cette chirurgie ingrate, nous constatons donc que les décès observés relèvent d'une pathologie médicale complexe, et que si l'intervention a pu être éventuellement un facteur aggravant, elle n'est pas responsable directement de la mort de nos malades.

La morbidité chirurgicale est extrêmement réduite, et les laparotomies exploratrices ne semblent pas être un facteur péjoratif.

La décision d'opérer a incontestablement donnée une survie appréciable à un malade, et 4 autres, actuellement vivants, seraient fatalement morts sans le recours à la chirurgie.

Le risque chirurgical nous parait donc acceptable chez les malades en neutropénie et thrombopénie profondes.

93 - Résultats chirurgicaux : étude analytique

Est-il possible, dans le cadre de notre étude, de dégager certaines différences significatives, concernant les résultats opératoires en fonction du cadre étiologique, en fonction de la nature et du siège de la complication, en fonction enfin de l'attitude et du geste chirurgical ?

931 - Résultats en fonction du cadre étiologique

9311 - L'âge

TRANCHE D'AGE	NOMBRE DE CAS	DECES AVANT LE IOème J.	SURVIE A LONG TERME
20 - 30 ans	4	2	1
31 - 60 ans	8	4	3
> 60 ans	3	1	1

Nous n'accordons pas de valeur statistique à ce tableau, nous pensons seulement que le grand âge n'est pas une contre-indication à la chirurgie chez nos malades.

9312 - L'origine de la cytopénie

	NOMBRE de CAS	DECES AVANT IO J.	SURVIE A LONG TERME
AGRANULOCYTOSE AIGUE	3	1	2
LEUCEMIE AIGUE	11	7	3

Nos catégories sont inhomogènes. Des études futures préciseront certainement que la chirurgie des agranulocytoses aigües a de meilleurs résultats que la chirurgie des leucémies aigües.

932 - Résultats en fonction du siège de la complication

9321 - Localisations ano-rectales

Elles n'ont donné lieu a aucune complication loco-régionale : parage et mêchage ont abouti à une cicatrisation rapide. Un malade est vivant à long terme, un autre est décédé 4 mois ½ plus tard d'une pathologie purement médicale (Obs. N° 4 - 5).

- SEHDEV M.K. & Coll. (37) sur 4 cas de complications ano-rectales dans le cadre de leucémies aigües, ont observé 3 bons résultats, dans un cas il s'est produit une hémorragie massive (l'indication n'a été retenue que chez les malades en rémission avec une numération sanguine normale). Le geste a consisté chaque fois en un parage et un mêchage.

- RASMUSSEN B.L. & Coll. (31) ont opéré 1 malade de la région ano-rectale, dans le cadre de leucémie aigüe en phase cytopénique (parage et mêchage). Une fistule fécale s'est créee dans les suites.

Dans ces lésions anfractueuses, nécrotiques et souvent para-rectales, il nous a été nécessaire dans un cas de dériver les matières.

9322 - Les localisations abdominales

• La fosse iliaque droite

AUTEURS	COMPLICATIONS	OPERATION	SURVIE
1962			
AMROMIN	1 appendicite	Appendicectomie	1 jour
& SOLOMON *	1 appendicite	Appendicectomie	13 jours
1964			
PROLLA et KISSNER *	1 appendicite	Appendicectomie	2 jours
1965			
JOHNSON & BORELLA *	1 appendicite	Appendicectomie	5 semaines
1967			
KUFFER & Coll.	1 appendicite	Appendicectomie	à long terme
1979			
VER STEEG & Coll.	5 appendicites	5 appendicectomies	5 vivants à 1 mois
1980			
PROPRE SERIE	1 appendicite	Appendicectomie	19 jours
	1 appendicite	Appendicectomie	Vivant
	1 appendicite	Appendicectomie	Vivant

* Cité par SHERMAN & WOOLEY (39)

AUTEURS	COMPLICATION	OPERATION	SURVIE
1960 ZUELZER & FLATZ	Perforation iléale	Résection du grêle	9 mois
1970 WAGNER M.L. ¤	Typhlite	Hémi-colectomie D	1 mois
1973 STEINBERG D. ¤	Typhlite	Hémi-colectomie D	47 jours
1973 KINGRY R.L. ¤	Typhlite	Hémi-colectomie D	4 jours
1973 SHERMAN & WOOLEY	Typhlite	Hémi-colectomie D	40 jours
1979 VARKI P.A. & Coll.	Typhlite	*Hémi-colectomie D	Vivant
1979 KIES M.S. & Coll.	Typhlite Typhlite	*Hémi-colectomie D *Hémi-colectomie D	Vivant Vivant
1980 PROPRE SERIE	Colite nécrosante (2 cas)	Colectomie Hémi-colectomie D	10 jours 3 jours

¤ Cité par VARKI P.A. & Coll. (43)

* Avec rétablissement primaire de la continuité.

Dans la chirurgie de la fosse iliaque droite, des résultats encourageants semblent se dessiner, notamment depuis 1979. Des appendicectomies réalisées par les auteurs, il se dégage une survie à long terme de 69 %.

● L'Hypocondre gauche

	AUTEURS	GESTE	ETAT DU VISCERE	SURVIE
2	SELIGMAN & Coll. (38)	Splénectomie Splénectomie	rompu, envahi rompu, envahi	1 semaine 1 mois
3	SHERMAN - WOOLEY & Coll. (39)	*Splénectomie *Splénectomie	non rompu, non envahi non rompu, non envahi	2 jours Vivant à 15 mois
0	PROPRE SERIE	Splénectomie Splénectomie Splénectomie Splénectomie	non rompu, non envahi non rompu, envahi non rompu, envahi rompu, non envahi	2 jours 2 jours 3 jours Vivante à 19 mois

(* malades en rémission mais avec une thrombopénie à 20.000).

La chirurgie effectuée sur rates envahies par des éléments leucoblastiques, s'est régulièrement accompagnée d'un exitus rapide. 2 splénectomies sur 4, avec viscère non envahi ont permis une survie à long terme.

Il semble que l'on doit rester prudent dans les indications de splénectomie lorsque la rate n'est pas macroscopiquement rompue, car on se trouve alors en présence de malades dont les poussées spléniques traduisent une résistance à la chimiothérapie, et qui somment la fragilité et les troubles de coagulation des leucémiques en période aigüe et la fragilité immunitaire des malades neutropéniques.

933 - RESULTATS EN FONCTION DU STATUT PRE-OPERATOIRE DES MALADES.

9331 - Troubles métaboliques - troubles ioniques - Etat de choc.

	MALADES OPERES SANS AUCUN DE CES TROUBLES	MALADES OPERES AVEC UN OU PLUSIEURS DE SES TROUBLES
NOMBRE DE CAS	8	7
NOMBRE DE SURVIES A 3 MOIS	3	3

L'existence d'un trouble métabolique, ou ionique même sévère, ou d'un état de choc, semblent sans incidence statistique sur l'avenir post-chirurgical de nos malades ; ceci est certainement à porter au crédit d'une réanimation médicale de qualité ; notamment dans la préparation pré-opératoire de ces patients.

9332 - Chimiothérapie dans les antécédents récents.

	PAS DE CHIMIOTHERAPIE AVANT OPERATION	CHIMIOTHERAPIE AVANT OPERATION
NOMBRE DE CAS	5	10
NOMBRE DE SURVIES A 3 MOIS	4	2

Ce résultat n'a pas de valeur significative :

. Nous comptons parmi les malades sans chimiothérapie nos 3 observations d'Agranulocytose aigüe, et notre observation de pancytopén

. Nos malades opérés après chimiothérapie sont tous atteints de leucémies aigües, et il nous est impossible de préciser si l'écart

observé est lié à la maladie causale ou au rôle surajouté des drogues antimitotiques, car nous n'avons noté qu'un cas de chirurgie précessive à la chimiothérapie.

9333 - Statut hématologique au moment de l'interventio

● En fonction du nombre de P.N.

NOMBRE DE P.N. (éléments par microlitre)	0 - 500	501 - 1.000	> 1.000
NOMBRE DE CAS	11	2	2
NOMBRE DE SURVIES A 3 MOIS	3	1	2

● En fonction du nombre de plaquettes

NOMBRE DE Pq (éléments par microlitre)	⩽ 20.000	> 20.000 ⩽ 50.000	> 50.000
NOMBRE DE CAS	3	8	4
NOMBRE DE SURVIES A 3 MOIS	0	4	2

- En fonction des troubles de coagulation dans les les antécédents récents.

	TROUBLES DE COAGULATION DANS LE PASSE RECENT	PAS DE TROUBLE DE COAGULATION
NOMBRE DE CAS	5	10
NOMBRE DE SURVIES A 3 MOIS	0	6

Si l'on peut simplement constater que la profondeur de la neutropénie et de la thrombopénie est corrélable au pourcentage de survie de nos malades (un peu comme il l'est en ce qui concerne le risque septique et hémorragique), on ne peut pas, ici non plus, faire la part de ce qui est dû à la profondeur de l'hémopathie et son histoire naturelle, et de ce qui peut être en rapport avec une éventuelle aggravation par la chirurgie.

Par contre, en ce qui concerne les troubles de coagulation préexistants au geste opératoire (C.I.V.D. dans nos cas), nous sommes frappés par le fait que les 5 malades opérés dans cet état sont tous morts dans les suites post-chirurgicales précoces (de 2 à 19 jours), et, cela dans un contexte hémorragique isolé (3 cas) ou associé à une pathologie médicale complexe (2 cas). Il convient toutefois de souligner que l'un d'entre eux a présenté une hémorragie cérébro-méningée lors d'une ultime tentative de chimiothérapie (obs. n° 9, décès à 19 jours), justifiée par une nouvelle poussée leucoblastique.

934 - Résultats en fonction de l'attitude chirurgicale.

9341 - Délai entre les signes cliniques et l'intervention.

L'importance du délai n'est pas capitale pour ce qui concerne la chirurgie de la région ano-rectale. Dans la pathologie abdominale, nos malades ont été opérés dans un délai (allant du début des signes cliniques évocateurs au moment de l'intervention) variant de 6 heures de 9 jours, avec une moyenne de 43 heures. Cette notion nous semble capitale. Pour tenter de le démontrer, nous comparerons deux de nos cas cliniques :

- Observation n° 2 (agranulocytose aigüe). Appendicite aigüe opérée à 24 heures par une incision de Mac-Burney élargie, pas de péritonite. Cicatrisation terminée au 10ème jour. La fièvre post-opératoire disparait au moment de la correction de la neutropénie au 7ème jour. Au 2ème jour, le transit a repris, le malade mange normalement.

- Observation n° 3 (agranulocytose aigüe). Appendicite aigüe opérée 9 jours après le début du syndrome abdominal douloureux, au stade de péritonite généralisée avec iléus, choc septique puis coma. Les suites opératoires sont difficiles : septicémie et écoulement purulent par les drains (Pyocyanique), puis formation d'une fistule caeco-pariétale guérissant 2 mois plus tard.
La malade sort du service de chirurgie au 62ème jour post-opératoire.

9342 - Le geste chirurgical.

Il a été chaque fois large et radical dans nos cas ; aucune suture digestive n'a été tentée :

- EXELBY P.R. & Coll. (18) soulignent l'importance d'une chirurgie non conservatrice chez ces malades à haut risque septique et hémorragique, notamment dans les interventions portant sur des tissus de nécrose dont on connait la fâcheuse tendance extensive. Ceci semble

une opinion couramment admise (39 - 40).

Par contre,

- KIES M.S. & Coll. (25) ainsi que VARKI P.A. & Coll. (43) dans des cas de typhlite, ont tenté avec succès des sutures primaires de rétablissement de la continuité digestive après hémi-colectomies droites.

9343 - Le drainage.

Chaque fois qu'un geste a été réalisé, un drainage a été laissé en place chez nos malades.
L'observation n° 8 nous parait à ce titre édifiante. La malade a bénéficié d'une splénectomie pour rupture de rate (non envahie), avec hémopéritoine. Le drainage de l'hypocondre a été réalisé de manière non aspirative (lame multitubulée). Au 10ème jour, est apparue une collection locale contenant du pus et des gaz, nécessitant la mise en place d'un drainage aspiratif sous anesthésie locale. Au 5ème mois, on a pu observer au niveau de la cicatrice de ce drainage la formation d'une tuméfaction gargouillante en relation avec une fistule colo-pariétale guérissant en deux mois sous traitement antibiotique et antiseptique local.

On remarque, qu'en dehors des observations n° 2 (où le délai a été dépassé : 9 jours) et n° 8 (où le drainage a été insuffisant), les complications post-chirurgicales ont été inexistantes dans notre série de cas.

94 - Conclusions.

Au terme de ce travail, notre thèse est donc de proposer une attitude chirurgicale plus active, chez des malades réputés fragiles, et chez lesquels il était habituel de n'intervenir que pour des indications mineures, ou dans les indications majeures de l'urgence que "la main forcée".

Nous pensons, avec d'autres auteurs (25 - 31 - 42 - 43), que chez les malades en neutropénie et thrombopénie profondes, l'exploration chirurgicale doit être décidée en fonction de ses indications habituelles; et, que le fait de découvrir une pathologie curable par un geste radical est souvent leur seule chance de survie. Ce n'est certainement pas une politique du pire, si l'on garde en mémoire que 100 % de ces malades meurent quand il existe une authentique pathologie chirurgicale et que l'indication n'est pas retenue.

Le problème n'est plus, à notre sens, de savoir s'il faut opérer ou non ces malades, mais de réussir à améliorer les résultats de cette chirurgie difficile et ingrate, mais inévitable.

L'existence d'une équipe médico-chirurgicale expérimentée, attentive aux difficultés du diagnostic clinique, et avertie de la grande fréquence de la mortalité dans certains cas (splénectomie sur viscère envahi; macroscopiquement non rompu - C.I.V.D. dans le passé récent), peut certainement contribuer à cette amélioration.

Chez nos malades, comme dans toute chirurgie d'urgence, il faut agir vite, faire un geste large et radical; et, dans ce cas particulier, savoir drainer par excès ces patients à l'hémostase souvent difficile et dont les suintements séro-hématiques et la tendance à l'infection sont connus.

- § -

CONCLUSIONS

Nous rapportons 15 observations de malades ayant été opérés alors qu'ils se trouvaient en état de neutropénie profonde (moins de 500 polynucléaires par microlitre). Il s'agissait trois fois d'agranulocytoses aiguës et 10 fois de leucémies aiguës venant de subir une chimiothérapie antimitotique à forte dose pour obtenir une rémission. La neutropénie s'associait dans la majorité des cas à une thrombopénie. Deux cas concernaient des abcès ischio-rectaux, et 13 cas concernaient la sphère abdominale.

Dans ces derniers cas, l'indication chirurgicale a été posée devant des douleurs abdominales, associées à des signes variables orientant vers une appendicite, une péritonite, une perforation, une occlusion, une rupture splénique. Une fois sur deux, les constatations opératoires ont été différentes du diagnostic suggéré par la clinique.

Dans 4 cas, la laparotomie n'a été qu'exploratrice, parce qu'il n'existait pas de lésion anatomique macroscopique (dans un cas, une acidose lactique était probablement responsable du ventre chirurgical), et dans les autres cas, elle a permis de traiter une lésion chirurgicale : 3 appendicites dont une avec abcès et une avec péritonite, 2 colites nécrosantes ayant nécessité une hémicolectomie droite et une colectomie totale, une rupture de rate, 3 splénomégalies en voie de fissuration.

7 malades sur 15 sont morts dans les 10 jours suivant l'intervention (1 seul après laparotomie exploratrice simple) et les autres ont eu des survies appréciables.

Le risque opératoire, chez ces malades si fragiles, parait donc acceptable, car sans chirurgie 4 malades survivants seraient certainement morts rapidement.

THESE SOUTENUE PAR M. VANET Francis.

CONCLUSIONS

L'état neutropénique ne constitue donc pas une contre-indication opératoire lorsque l'indication est par ailleurs formelle et il n'y a pas lieu de temporiser. Seuls des antécédents rapprochés de coagulation intravasculaire diffuse doivent peser dans la décision car le risque opératoire parait alors extrêmement accru; alors que le choc, l'insuffisance rénale, les troubles métaboliques ne paraissent pas trop aggravants compte-tenu des moyens actuels de réanimation.

Le geste chirurgical lui-même doit être radical, et le drainage largement pratiqué ; il semble cependant qu'il faille être prudent dans les splénectomies lorsqu'il n'existe pas de rupture franche.

Le Président de la Thèse,

L. Viala.

u, le Doyen de la Faculté de
édecine Alexis Carrel,

ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
EXIS CARREL
G. Paradin
LYON

rofesseur R. MORNEX

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 13 NOV. 1980
Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON

Professeur D. GERMAIN

TABLE DES MATIERES

- INTRODUCTION..... P. 1

- ETIOLOGIE DES NEUTROPENIES ET DES THROMBOPENIES PROFONDES..... P. 2

- COMPLICATIONS DES NEUTROPENIES ET DES THROMBOPENIES PROFONDES....

  - Complications infectieuses..... P. 6

  - Complications hémorragiques..... P. 25

- TROUBLES METABOLIQUES ET ATTEINTES VISCERALES..... P. 30

- COMPLICATIONS CHIRURGICALES : INTRODUCTION..... P. 33

- 15 OBSERVATIONS..... P. 41

- LE CADRE ETIOLOGIQUE..... P. 99

- LE DIAGNOSTIC CHIRURGICAL

  - Diagnostic positif..... P. 101

  - Diagnostic différentiel..... P. 111

- LA PERIODE OPERATOIRE..... P. 120

- EVOLUTION DES MALADES - COMPLICATIONS - RESULTATS

  - Constatations anatomo-pathologiques..... P. 126

  - Principales caractéristiques des résultats..... P. 128

  - Etude analytique des résultats..... P. 135

- CONCLUSIONS..... P. 147

1 - AMROMIN G.D., SOLOMON R.D.
Necrotizing enteropathy a complication of treated leukemia or lymphoma patients.
JAMA : 1962, 182 (1) ; 23-29.

2 - BAUTERS F., HUART J.J., JUDE B., JOUET J.P., GOUDEMAND M.
Le traitement des infections bactériennes au cours des phases aplasiques des leucémies aigües.
Sem. Hôp. PARIS : 1979, 55, n° 13 - 14 ; 647-654.

3 - BECKER A.J., MAC CULLOCH E.A., SININDVICH L., TILL J.E.
The effect of differing demands for blood cell production on D.N.A. synthesis by hematopoïetic colony - forming cells of mice.
Blood : 1965, 26 ; 296-308.

4 - BJORUSSON S., YATES J.W., MITTELMAN A., HOLLARD J.F.
Major surgery in acute leukemia.
Cancer : 1974, 34 ; 1272.

5 - BLANK W.A.
Anorectal complications in leukemia.
Am. J. Surg. : 1955, 90.

6 - BODEY G.P., RODRIGUEZ V., CHANG Hui-Yen and NARBONI G.
Fever and infection in leukemic patients.
(A study of 494 consecutive patients).
Cancer : 1978, 41, n° 4 ; 1610-1622.

7 - BOIRON M., BUSSEL A., TANZER J., BENBUNAN M.
Les transfusions de globules blancs.
Revue du praticien : 1971, vol. 21, 9 ; 1391-1395.

8 - BOUSSER J.
Les leucopénies de l'adulte.
G.M. de France : 1972, 5 ; 585-588.

9 - BRAKMAN P., SNYDER J., HENDERSON E.S., ASTRUP T.
Blood coagulation and fibrinolysis in acute leukemia.
Brit. J. Haemati : 1970, 18 ; 135

10 - BRUCE W.R., VALERIOTE C.P.

Normal and malignant stem cells and chemotherapy in "the proliferation and spread of neoplastic cells"

Williams and Wilkins Edit. - Baltimore : 1968 ; 409-422.

11 - BUSSEL A., BENBUNAN M., BERNARD J.

Enseignements tirés des transfusions de granulocytes, appliquées au traitement des infections compliquant les aplasies induites par les chimiothérapies anti-leucémiques.

Sem. Hôp. PARIS : 1976, 52, n° 2 ; 105-109.

12 - CABANNE F., GUERRIN J., TURC J.M.

Indications actuelles des transfusions leucocytaires plaquettaires au cours des traitements antimitotiques.

Med. Int. : 1974, vol. 9, n° 4 ; 289-292.

13 - CAUBARRERE I.

Les pneumopathies infectieuses au cours de la chimiothérapie des hémopathies malignes.

Revue du praticien : 1976, 26, 29 ; 2051-2059.

14 - CHANG Hui-Yen, RODRIGUEZ V., NARBONI G., BODEY G.P., LUNA M.A. and FREIREICH E.J.

Causes of death in adults with acute leukemia.

Medicine : 1976, 55, n° 3 ; 259-268.

15 - DAO Ch.

Infections des agranulocytoses et leur traitement.

Sem. Hôp. PARIS : 1975, 51, n° 10 ; 677-684.

16 - DREYFUS B., VERNANT J.P., BRUN B., REYES F., ROCHANT H. et MANNONI P.

La réanimation des leucémies aigües.

Revue du praticien : 1976, 26, n° 29 ; 2037-2047.

17 - EORTC INTERNATIONAL ANTIMICROBIAL (Therapy project group)

Three antibiotics regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer.

The journal of infection diseases : 1978, vol. 137, n° 1 ; 14-29.

18 - EXELBY P.R., GHANDCHI A.
Management of the acute abdomen in children with leukemia.
Cancer : 1975, 35 ; 826-829.

19 - GAYA. HAROLD.
Empirical therapy in febrile granulocytopenic patients.
Cancer : 1979, vol. 15, 51-58.

20 - GROUPE COOPERATEUR LEUCEMIES ET HEMATOSARCOMES DE L'OERTC (Villejuif) - Unités de soins intensifs hématocancérologiques (leur rôle dans l'efficacité des chimiothérapies cytostatiques).
Nouv. Prese Méd. : 1975, 4 ; 1553-1556.

21 - GURWITH M.J., BRUNTON J.L., LANK B.A., RONALD A.R., HARDING G.K.M.
Granulocytopenia in hospitalized patients.
American Journal of Medicine : 1978, 64 ; 121-126.

22 - HAGLER L. and al.
Medicine : 1975, 54 ; 139.

23 - HERZIG R.H., HERZIG G.P., GRAW R.G., BULL M.I. and RAY K.K.
Successful granulocyte transfusion therapy for Gram negative septicemia.
(A prospectively randomized controlled study).
The New England Journal of Medicine : 1977, vol. 296 ; 701-705.

24 - JOSSO F., GOUAULT-HEILMANN M. et COSSON A.
Troubles de l'hémostase au cours des leucémies aigües.
Revue du praticien : 1973, 23, 3 ; 195-199.

25 - KIES S.M., LUEDKE D.W., BOYD J.F., Mc CUE M.J.
Neutropenic enterocolitis.
Two case reports of long term survival following surgery.
Cancer : 1979, 43 (2) ; 730-734.

26 - KUFFER F., FORTNER J., MURPHY L.M.
Surgical complications in children undergoing cancer therapy.
Annals of surgery : 1968, 167 (2) ; 215-219.

27 - LEVINE A.S., SCHIMFS C., GRAW R.G. and YOUNG R.C.
Haematologic malignancies and other marrow failure states : progress in the management of complicating infections.
Semin - Hematol. : 1974, 2 ; 141-202.

28 - MACHOVER D., MATHE G.
Les antibiotiques au cours des aplasies myéloïdes.
Entretiens de Bichat Pitié-Salpétrière - thérapeutique : 1977, 79-83.

29 - MATOLO N.M., GARFINKLE S.E., WOLFMAN J.E.F.
Intestinal necrosis and perforation in patients receiving immuno-suppressive drugs.
The American Journal of Surgery : 1976, 132 ; 753-754.

30 - PROLLA J.C. and KISSNER J.B.
Gastro-intestinal lesions and complications of leukemia.
Ann. Int. Med. : 1964, 61 ; 1084-1103.

31 - RASMUSSEN BRIAN L., FREEMAN JAN S.
Major surgery in leukemia.
American Journal of Surgery : 1975, 130, 6 ; 647-651.

32 - RAVICH R.B.M., KEED C.S., STEPHENS F.O., VINCENT P.C., GUNZ F.W.
Spontaneous rupture of the spleen in acute myeloïd leukemia.
Med. J. Aust. : 1971, 1, 90.

33 - RIGDEN B.
Transient myeloïd and erythroïd aplasia associated with infectious hepatitis.
British Medical Journal : 1978, 2 (6151) ; 1534.

34 - SCHAISON G., WEIL M., BACKES C., JACQUILLAT Cl., BUSSEL A. et PEROL Y.
Complications infectieuses observées lors de l'emploi des médications antimitotiques en hématologie.
Sem. Hôp. PARIS : 1976, 52, n° 2 ; 99-103.

35 - SCHELLMANN W.D., UND ECKEL H.
Spontane milzruptur bei akuter leukose.
Med. Welt. : 1969, 13 (2) ; 29-32.

36 - SCHIMPFF S.C. and AISNER J.
Empiric antibiotic therapy.
Cancer treatment reports : 1978, vol. 62, n° 5 ; 673-680.

37 - SEHDEV M.K., DOWLING J.D.M., SEAL S.H. and STEARNS J.M.W.
Perianal and anorectal complications in leukemia.
Cancer : 1973, 31 (1) ; 149-152.

38 - SELIGMAN B.R., ROSNER F., RITZ N.D.
Major surgery in patients with acute leukemia.
American Journal of Surgery : 1972, 124 ; 629-633.

39 - SHERMAN N.J., WILLIAMS K. and WOOLEY M.M.
Surgical complications in the patient with leukemia.
Journal of Pediatric Surgery : 1973, 8 (2) ; 235-244.

40 - SHERMAN N.J., WOOLEY M.M.
The Ileocecal syndrome in acute childhood leukemia.
Archives of Surgery : 1973, 107 (1) ; 39-42.

41 - SICKLES E.A., YOUNG V.M., GREEN W.H. and WIERNICK P.H.
Pneumonia in acute leukemia.
Ann. Int. Med. : 1973, 79 ; 528-534.

42 - SPIERS A.S.D.
Surgery in management of patients with leukemia.
British Medical Journal : 1973, 3 ; 528-532.

43 - VARKI A.P., ARMITAGE J.O. and FEAGLER J.R.
Typhlitis in acute leukemia:successful treatment by early surgical intervention.
Cancer : 1979, 43 (2) ; 635-637.

44 - VER STEEG K., LASALLE A., RATNER I.
Appendicitis in acute leukemia.
Arch. Surg. : 1979 May, vol. 114 ; 632-633.

45 - VIALA J.J., DECHAVANNE M., DIDAY M.
Evolution des neutropénies aigües médicamenteuses et cinétique granulocytaire.
Lyon Médical : 1972, 228 ; 665-667.

46 - VIALA J.J., DECHAVANNE M.
La cinétique granulocytaire.
C.M.L. : 1971, 37 ; 4253-4264.

47 - VOGLER WILLIAM R., WINTON ELLIOTT F.
A controlled study of the efficacy of granulocyte transfusions in patients with neutropenia.
The American Journal of Medicine : 1977, vol. 63 ; 548-555.

48 - WRIGLEY PETER F.M., TOBIAS JEFFREY S. and O'GRADY † F.
Bacterial infection and acute myeloblastic leukemia : an analysis of two hundred patients undergoing intensive remission induction therapy.
Cancer : 1978, 14 ; 383-391.

49 - ZUELZER W.W., FLATZ G.
Acute childhood leukemia : a ten year study.
Amer. J. Dis. Child. : 1960, 100 ; 886-907.

- § -